

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Fisiología Humana



TESIS DOCTORAL

Validación al castellano del *Inventario de depresión en trastornos neurológicos en paciente con epilepsia*: un instrumento para la detección de depresión mayor en pacientes con epilepsia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Daniela di Capua Sacoto

Directores
Jorge Matías-Guío Guía
Irene García-Morales

Madrid, 2014

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID



TESIS DOCTORAL

Validación Al Castellano Del “ Inventario De Depresión En Trastornos Neurológicos En Paciente Con Epilepsia”: Un Instrumento Para La Detección De Depresión Mayor En Pacientes Con Epilepsia

Realizada por: **Daniela Di Capua Sacoto**
En el centro: **Facultad de Medicina**
En el Departamento: **Fisiología Humana**
Programa: **Doctorado de Neurociencias**

Dirigida por:
Jorge Matías-Guío Guía, Departamento de Medicina de la UCM
Irene García-Morales, Departamento de Medicina de la UCM

Madrid, 2013

A Jota y mi familia por creer en mi.

“Cada persona que pasa por nuestra vida es única. Siempre deja un poco de sí y se lleva un poco de nosotros. Habrá los que se llevarán mucho, pero no habrá de los que no nos dejarán nada. Esta es prueba evidente de que dos almas no se encuentran por casualidad”

Jorge Luis Borges

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que han colaborado y me han acompañado en la realización de este proyecto, sin las cuales no hubiera sido posible lograr este objetivo.

A Jorge Matías Guiu por su apoyo profesional, por ofrecerme la oportunidad de formarme cómo epileptóloga y como director de ésta tesis, por haber contado con toda su ayuda, sabios consejos y alentarme en cada una de las fases de está investigación

A Irene-García Morales, mi mentora , por su confianza, por su trabajo, fuerza y consejos durante todo el proyecto. Por ayudarme no solo a ser un buen médico, sino también una mejor persona. Mi admiración y agradecimiento son inestimables.

A Abilio-Reig por haberme enseñado con paciencia las propiedades psicométricas de los test y por siempre estar disponible para dar respuesta a mis preguntas.

A Manuel Fuentes-Ferrer del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Clínico por ayudarme con el análisis estadístico de esta tesis.

A Andrés Kanner por su colaboración durante el proceso de traducción y su ayuda durante la publicación del artículo científico en el cual se basa está tesis.

A mi compañera María Eugenia García-García por su amistad y generosidad por siempre estar dispuesta a ayudarme o darme una palabra de ánimo.

A Rocío García-Ramos por haberme ayudado y compartido conmigo su experiencia previa en metodología de validación de instrumentos de medida en salud.

A mis compañeros y maestros del Servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos, por su ilusión y motivación en el día a día, por haberme acogido desde el primer momento que llegue a

España y ayudarme en mi desarrollo profesional. Las personas crecen a través de la gente.

Por último a Jota, por ser mi compañero de viaje, por ser el motor que me empuja hacia adelante, por todos los esfuerzos que ha hecho, por su comprensión, por permanecer a mi lado y por su infinito amor. Nada de esto hubiera sido posible sin tu apoyo.

A los pacientes que han participado en este estudio porque sin ellos nada de esto habría sido posible, por enseñarme lo que significa vivir con una enfermedad como la epilepsia y que muchas veces con un tratamiento sencillo podemos mejorar su calidad de vida.

Índice de contenido

I. Introducción.....	1
1. Epilepsia.....	5
1.1. Definición de la Epilepsia.....	5
1.2. Epidemiología de la Epilepsia.....	5
1.3. Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias.....	7
2. Depresión Mayor.....	9
2.1. Definición y Epidemiología de la depresión.....	9
2.2. Clasificación y criterios diagnósticos de la depresión mayor.....	10
3. Comorbilidad psiquiátrica y epilepsia.....	12
4. Depresión y epilepsia.....	13
4.1. Historia.....	13
4.2. Epidemiología.....	15
4.3. Etiología.....	15
4.3.1. Factores psicosociales.....	16
4.3.2. Factores farmacológicos.....	16
4.3.3. Factores biológicos.....	17
4.4. Fisiopatología.....	18
4.4.1. Modelos animales.....	19
a. Modelos animales químicos de epilepsia y depresión.....	20
b. Modelos animales eléctricos de depresión y epilepsia.....	21
c. Modelos animales genéticos de depresión y epilepsia.....	22
4.4.2. Disfunción del HHA.....	25
4.4.3. Neurotransmisores.....	27
a. Serotonina.....	27
b. Glutamato.....	30
c. GABA.....	32
4.4.4. Mecanismos neuro-inflamatorios.....	34
4.4.5. Alteraciones estructurales y funcionales de estructuras corticales.....	35
4.5. Características clínicas de la depresión en pacientes con epilepsia.....	38

4.6. Importancia de diagnosticar la depresión mayor en pacientes con epilepsia.....	39
5. Diagnóstico de la depresión en pacientes con epilepsia.....	41
5.1. BDI.....	43
5.2. Inventario de Depresión en Trastorno Neurológicos en pacientes con epilepsia (NDDI-E)	45
6. Necesidad de Validar el NDDI-E al castellano.....	49
II. Hipótesis y Objetivos.....	51
1. Planteamiento e Hipótesis.....	53
III. Materiales y Métodos.....	57
1. Sujetos.....	59
1.1. Participantes.....	59
2. Instrumentos de medida.....	59
2.1. La MINI.....	59
2.2. Inventario NDDI-E.....	60
3. Diseño del estudio.....	61
3.1. Obtención de la versión original.....	61
3.2. Traducción al castellano.....	61
3.3. Prueba Piloto.....	62
3.4. Fase de Validación del NDDI-E.....	63
3.5. Fase de Fiabilidad del NDDI-E.....	64
3.6. Estudio descriptivo.....	64
4. Análisis estadístico.....	65
4.1. Análisis descriptivo.....	65
4.2. Pruebas de validez.....	66
4.2.1. Validez de contenido.....	66
4.2.2. Validez de criterio.....	66
4.2.3. Validez del constructo.....	67
4.2.3. Validez del constructo.....	67
4.3. Pruebas de Fiabilidad.....	68
4.3.1. Consistencia interna.....	68
4.4. Coeficiente de estabilidad.....	69
4.4.1. Fiabilidad test-retest.....	69
4.5. Estudio analítico sobre la influencia de factores asociados al NDDI-E.....	70

5. Consideraciones éticas.....	71
IV. Resultados.....	73
1. Versión en castellano del NDDI-E.....	75
2. Estudio Piloto.....	76
3. Datos descriptivos.....	76
3.1. Variables demográficas y clínicas.....	76
4. Propiedades psicométricas y diagnósticas de la escala.....	78
4.1. Pruebas basadas en los procesos de respuesta.....	78
4.2. Pruebas de fiabilidad.....	81
4.2.1. Consistencia interna.....	81
4.2.2. Fiabilidad test-retest.....	83
4.3. Pruebas de Validez.....	85
4.3.1. Validez de Constructo.....	85
4.3.2. Validez de Criterio.....	87
4.4. Factores relacionados con la depresión.....	88
V. Discusión.....	91
1. La Teoría Clásica de los Test (TCT) fue el método utilizado para la validación del NDDI-E.	95
2. Metodología de validación del NDDI-E.....	96
3. Correcta aceptabilidad de la escala.....	99
4. El NDDI-E es un instrumento fiable para medir depresión mayor en pacientes con epilepsia.	101
5. La escala tiene una buena validez concurrente que le hace un buen método de cribado de depresión en epilepsia.....	104
6. El AFE define una solución unifactorial en la estructura interna del NDDI-E.....	111
7. La politerapia se asocia con la puntuación total del NDDI-E.....	115
8. Factores de la epilepsia relacionados con la depresión.....	117
9. Los pacientes con epilepsia y depresión están infratratados.....	119
10. La presencia de trastornos depresivos y riesgo de suicidio en nuestra población es similar a otros estudios.....	121
11. Limitaciones del estudio.....	123
12. Perspectiva actual de la evaluación de la comorbilidad depresión mayor y la epilepsia.....	125
VI. Conclusiones.....	131
VII. Resumen.....	135

VIII. Abstract.....	149
IX. Bibliografía.....	161
X. Anexos.....	181
Anexo 1: Inventario de Depresión Beck II.....	183
Anexo 2: Consentimiento Informado.....	188
Anexo 3: MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional. Versión en Español 5.0.0.....	189

Índice de Tablas

Tabla 1: Clasificación de las Crisis Epilépticas según la ILAE 2010.....	7
Tabla 2: Criterios Diagnósticos de Depresión Mayor definidos por el DSM-IV R.....	10
Tabla 3: Ítems versión original en inglés del NDDI-E.....	44
Tabla 4: Versión adaptada en castellano del NDDI-E.....	70
Tabla 5: Comparación de variables demográfica entre pacientes con epilepsia deprimidos y no deprimidos.....	72
Tabla 6: Características descriptivas de los ítems del NDDI-E.....	74
Tabla 7: Porcentaje de respuesta de los ítems: efecto techo y suelo.....	75
Tabla 8: Índice de discriminación basado en grupos extremos según la puntuación del NDDI-E.....	76
Tabla 9 : Correlación de los ítems con la puntuación y Alfa si el ítem fuese eliminado.....	77
Tabla 10: Matriz de correlaciones inter-ítems y puntuación total del NDDI-E.....	77
Tabla 11: Correlaciones inter-elementos.....	78
Tabla 13: Saturaciones factoriales para cada uno de los ítems.....	81
Tabla 14: Puntos de corte según el análisis de la curva ROC.....	82
Tabla 15: Modelo de regresión lineal múltiple.....	84
Tabla 16: Alfa de Cronbach de la versión original y de las diferentes validaciones idiomáticas del NDDI-E.....	95
Tabla 17: NDDI-E y sus respectivos valores de exactitud diagnóstica.....	97
Tabla 18: Puntos de corte junto con sus respectivos valores de S y E.....	101
Tabla 19: Items que fueron excluidos mediante el análisis discriminante del la versión final del NDDI-E.....	107

Índice de Figuras

Figura 1: Correlación Test-Retest.....	79
Figura 2: Gráfico de Bland-Altman para la fiabilidad test-Retest del NDDI-E.....	80
Figura 3 : Gráfico de Sedimentación.....	81
Figura 4 : Curva ROC para la variable Puntuación total del NDDI-E vs. Depresión definida por el MINI.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	Serotonina
5-HT1 ^a	Receptor Serotoninérgico 1A
ACTH	Hormona Adreno Corticotropa
AFE	Análisis Factorial Exploratorio
ANOVA	Análisis de Varianza
AUC	Área Bajo la Curva
CBZ	Carbamacepina
CES-D	Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos de los Estados Unidos
CCI	Coefficiente Correlación Intraclase
CRH	Corticotropina
CTCG	Crisis Tónico Clónica Generalizadas
DE	Desviación Estándar
DEX	Dexametasona
DSM IV R	Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, Cuarta Edición Revisada
E	Especificidad
EE	Estatus Epiléptico
EGI	Epilepsia Generalizada Idiopática
ET	Epilepsia Temporal
FAE	Fármacos antiepilépticos
FDA	Food Drug Administration
FP	Falso Positivos
GABA	γ -aminobutírico
GAERS	“Genetic Absence Epilepsy of Strasbourg”
GEPR	“Genetically Epilepsy Prone Rat”
Glu	Glutamato
HHA	Hipotálamo-Hipófisis-Adrenales
KMO	Índice de Adecuación Muestral de Kaiser-Meyer-Olkin
IC	Intervalo de Confianza
IDB	Inventario de Depresión Beck
ID	Índice de Discriminación

IL-1R	Receptor Interleucina 1
IL1-β	Interleucina 1-β
ILAE I	International League Against Epilepsy
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
HAD	Escala de Depresión Hamilton
LCR	Líquido céfalo raquídeo
MAO	Monoamino Oxidasa
MINI	Mini Entrevista Estructurada Internacional Neuropsiquiátrica
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
PB	Fenobarbital
PCSS	Prueba de Consumo de Solución de Sacarosa
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
PNF	Prueba del Nado Forzado
PRA	Perfil de Reacciones Adversas
QOLIE 89	Inventario de Calidad de Vida de Epilepsia 89
RAM	Reacciones Adversas Medicamentosas
RIC	Rango Inter Cuartílico
RM	Resonancia Magnética
ROC	Característica Operativa del Receptor
S	Sensibilidad
SCID	Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Mentales del Manual Diagnóstico y Estadística
SPS	Statistical Package for Social Sciences
SNC	Sistema Nervioso Central
Swlo	“Swim lo-Active Rats”
TCT	Teoría Clásica de los Test
TDI	Trastorno Disfórico Interictal
VPN	Valor Predictivo Negativo
VPP	Valor Predictivo Positivo
Wag/Rij	Ratas Wistar Albino Glaxo/ de Rijswijk

I. Introducción

La epilepsia es un trastorno crónico cuya característica esencial es la presencia de crisis epilépticas. Si bien el evento comicial es lo que define a este trastorno, sus manifestaciones clínicas abarcan otros aspectos en los que se incluyen la patología psiquiátrica y en especial los trastornos depresivos. A través de diferentes estudios epidemiológicos en población con epilepsia se conoce que aproximadamente 3 de cada 10 pacientes pueden presentar una depresión a lo largo de su vida. A pesar de su prevalencia, muy a menudo la sintomatología depresiva no es valorada de forma adecuada por el personal médico. Esta infravaloración en parte es debida, a que durante muchos años se ha considerado a la depresión como un proceso reactivo al diagnóstico de epilepsia o a las consecuencias de las crisis epilépticas. Sin embargo, en estos últimos años se ha retractado esta idea y se ha puesto en evidencia con estudios experimentales y epidemiológicos, que la depresión y la epilepsia tienen una relación bidireccional, con mecanismos patológicos comunes, que operan en ambas condiciones. Si bien, el descubrimiento de esta asociación abrió una nueva perspectiva con respecto a la importancia de la depresión mayor en epilepsia, la envergadura de reconocer la depresión mayor va mucho más allá de la prevalencia o de la relación biológica que estos dos trastornos tienen. Su trascendencia radica en que la depresión modifica la evolución de la epilepsia, la respuesta terapéutica, y la calidad de vida de estos pacientes, y además genera discapacidad socio-laboral y es un factor de riesgo conocido de suicidio.

Teniendo en cuenta esta argumentación es evidente que existe la necesidad diagnosticar de forma adecuada la depresión en pacientes con epilepsia. Para conseguir este objetivo es importante tener herramientas que valoren de forma sistemática y estandarizada la depresión mayor. En la literatura existen diversas escalas creadas para valorar la depresión mayor, entre las más utilizadas en la población con epilepsia están: el inventario de depresión Beck (BDI), la escala de depresión Hamilton, el test de depresión Zung y la escala de clasificación de depresión Montgomery-Asberg.

Todas han sido traducidas y validadas al español, pero ninguna de ellas se ha validado específicamente para pacientes con epilepsia.

Las características clínicas de la depresión en pacientes con epilepsia son atípicas y no cumplen los criterios definidos por la Asociación American de Psiquiatría o la Organización Mundial de la Salud; por lo que las escalas que se utilizan en estos pacientes no valoran de forma adecuada la sintomatología depresiva en los enfermos con epilepsia. Además, todos estos instrumentos entre sus ítems contienen síntomas somáticos, que pueden corresponder con efectos adversos de los fármacos y no con síntomas originados por la depresión. Considerando esto es necesario disponer de escalas específicas para estos pacientes. Para solventar estos problemas en el diagnóstico se creó el Inventario de Depresión en Trastorno Neurológicos en pacientes con Epilepsia (NDDI-E). Dada la importancia de contar con escalas adecuadas y de fácil manejo para detectar depresión en enfermos con epilepsia, se realizó la adaptación y la traducción del NDDI-E en castellano.

Para llevar a cabo la validación, se realizó primero un análisis teórico de los datos existentes en la literatura científica, de donde surgen y se fundamentan las hipótesis y objetivos del presente trabajo. En una segunda fase se determinó la validez y fiabilidad del instrumento de medida, propiedades, que constituyen el lenguaje esencial de la medición y son los índices de calidad de los cuestionarios.

1. Epilepsia

1.1. Definición de la Epilepsia

La epilepsia según la ILAE (International League Against Epilepsy), es un trastorno neurológico crónico caracterizado por una predisposición del cerebro para generar crisis epilépticas recurrentes, y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición (Fisher et al., 2005). Por lo tanto la definición de epilepsia requiere de la ocurrencia de por lo menos una crisis epiléptica con la precondition de que exista una alteración cerebral capaz de generar más crisis epilépticas. Esta definición actual considera no solo las crisis epilépticas, sino también otros aspectos del ámbito neuropsicológico como parte de la enfermedad.

1.2. Epidemiología de la Epilepsia

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, la Organización Mundial de Salud estima que 50 millones de personas en el mundo padecen o han padecido epilepsia en algún momento de su vida; lo que significa una prevalencia de 7 enfermos de epilepsia por cada mil personas a nivel mundial (Leonardi y Ustun, 2002). En Europa hay 6 millones de personas con epilepsia y en España se calcula que hay 400.000 pacientes con epilepsia (Sempere et al., 2002). La prevalencia de la epilepsia en Europa es de 5/1000 habitantes (Forsgren et al., 2005a) y en España se sitúa en torno a 8/1.000 habitantes, lo que supondría aproximadamente 360.000 casos (García-Ramos et al., 2009).

La incidencia de epilepsia en países desarrollados es de aproximadamente 50 por 100 000 habitantes, este número es más alto en países en vías de desarrollo y subdesarrollados (Sander, 2003). La incidencia anual en España es de 31 a 57/100.000; lo que supone entre 12.400 y 22.000

casos nuevos cada año (García-Ramos et al., 2009). La incidencia de epilepsia es edad dependiente siendo más alta en niños menores de un año y en mayores de 65 años (Forsgren et al., 2005a).

Los pacientes con epilepsia existe un incremento en la mortalidad que se multiplica por tres si se compara con la población general (Forsgren et al., 2005b). Las causas de mortalidad se pueden clasificar en: relacionadas directamente o indirectamente con la epilepsia, relacionadas con la etiología de la epilepsia y aquéllas que no se relacionan con la epilepsia y sus consecuencias (Lhatoo y Sander, 2005). El aumento de mortalidad está mayoritariamente influido por la etiología de la epilepsia y de forma menos frecuente es la consecuencia directa de una crisis epiléptica (Tomson, 2000; Lhatoo et al., 2001). En cuanto a la etiología el riesgo de mortalidad es 23 veces más elevado en los pacientes con epilepsia sintomática en comparación con aquellos pacientes con una epilepsia idiopática o criptogénica (Callenbach et al., 2001; Berg et al., 2004).

Con respecto a la mortalidad se debe mencionar que en comparación con la población general los pacientes con epilepsia tienen 3-5 veces más riesgo de suicidio (Bell et al., 2009). En una revisión de 21 estudios que investigaron la causa de la muerte por suicidio en los pacientes con epilepsia crónica encontró una tasa media del 12 %, esta tasa en la población general es del 1,2% (Jones et al., 2003). El riesgo de suicidio se aumenta por 32 veces en la presencia de un trastorno depresivo y por 12 veces en la presencia de un trastorno de ansiedad (Christensen et al., 2007), patologías que son frecuentes en pacientes con epilepsia.

En cuanto a la morbilidad la epilepsia en España es una de las causas más frecuentes de ingreso hospitalario y es la segunda causa en frecuencia de atención neurológica en urgencias (Barrero-Hernández et al., 2003; Més-Sesé et al., 2006). La morbilidad de los pacientes epilépticos no sólo ocurre por la presencia de crisis epilépticas, sino también puede ser el resultado de los accidentes derivados de estas.

1.3. Clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias

La clasificación de los diversos tipos de crisis y síndromes epilépticos fue realizada por la ILAE en la década de los ochenta (Comission of the ILAE, 1981, 1989), esta clasificación ha sido revisada en varias ocasiones. La propuesta de 1989 es la más aceptada y la que mayormente se ha utilizado y se utiliza en estudios epidemiológicos y clínicos. Sin embargo, debido a la incorporación de nuevos síndromes aislados, enfermedades nuevas y la necesidad de actualización y corrección en 2010 la ILAE presentó una propuesta de renovación de esta clasificación (Berg et al., 2010).

Esta nueva clasificación mantiene la dicotomía que divide las crisis epilépticas en generalizadas y focales (Berg et al., 2010)(*ver tabla 1*). Si bien esta dicotomía se mantiene por razones de prácticas, se redefine el concepto. Según esta comisión, se considera como generalizada a la crisis que se origina en algún punto y se difunde rápidamente dentro de redes neuronales bilateralmente distribuidas, que no necesitan abarcar toda la corteza y pueden incluir estructuras corticales y subcorticales. Las crisis focales se definen como las que se originan dentro de sistemas neuronales más o menos amplios , pero estos sistemas deben siempre estar limitados a un hemisferio cerebral. Para que una crisis se considere que tiene un inicio focal debe mostrar un comienzo ictal consistente de una crisis a otra, con patrones de propagación preferentes y con capacidad de alcanzar al hemisferio contralateral. Una novedad en esta clasificación es que considera a los espasmos epilépticos como un tipo específico de crisis (desconocido), debido a que no se puede determinar la naturaleza focal o generalizada de los mismos.

Tabla 1: Clasificación de las Crisis Epilépticas según la ILAE 2010

1. Crisis epilépticas generalizadas
1.1. Tónico-clónicas
1.2. Ausencias
a) Típicas
b) Atípicas
c) Con características específicas
d) Ausencias mioclónicas
e) Mioclonias palpebrales
1.3. Mioclónicas
a) Mioclónicas
b) Mioclónico-atónicas
c) Mioclónico-tónicas
1.4. Clónicas
1.5. Tónicas
1.6. Atónicas
2. Crisis focales
3. Desconocido
3.1. Espasmos epilépticos

La nueva clasificación de 2010 elimina los tres subtipos etiológicos vigentes y los sustituye por los siguientes términos: epilepsias genéticas, epilepsias de causa estructural/metabólica y epilepsias de causa desconocida (Berg et al., 2010). La epilepsia genética es el resultado directo de un defecto genético y las crisis epilépticas son el síntoma principal del trastorno. La epilepsia de causa estructural/metabólica es en la que existe evidencia de un trastorno estructural o metabólico definido, que se asocia a un incremento del riesgo de sufrir crisis epilépticas. Dentro de este grupo se incluyen a las enfermedades genéticas en las que hay un trastorno interpuesto entre el defecto

genético y la epilepsia. Por último las epilepsias de causa desconocida son aquellas en las que se ignora un sustrato etiológico.

La Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE crea un nuevo criterio basado en el grado de especificidad sindrómica de los distintos tipos de epilepsias (Berg et al., 2010). Esta clasificación divide a las epilepsias en cuatro grupos principales: síndromes electro-clínicos, constelaciones definitivas, epilepsias secundarias a causas estructurales/metabólicas, y causa desconocida. Los síndromes electroclínicos son aquellos que reúnen un complejo de características clínicas, signos y síntomas que en conjunto definen un síndrome distintivo. Las constelaciones son aquellos síndromes epilépticos clínicamente característicos que se asocian a lesiones específicas u otras causas que los hacen reconocibles (Ejemplo: Esclerosis de hipocampo). En tercer lugar están clasificadas las epilepsias estructurales/metabólicas, que al no tener un patrón electro-clínico específico tienen un menor grado de especificidad y por último las epilepsias de causa desconocida.

2. Depresión Mayor

2.1. Definición y Epidemiología de la depresión

La palabra depresión proviene del latín “*depressio*”, que significa opresión, encogimiento o abatimiento. La depresión mayor afecta al 25 % de las mujeres y al 12% de los hombres y es una de las causas principales de discapacidad a nivel mundial (Gelenberg, 2010). Modelos de proyección calculan que en las próximas décadas la depresión será la segunda causa de discapacidad a nivel mundial en especial en los países del primer mundo (Mathers y Loncar, 2006). La depresión ha sido reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una de las fuentes más significativas de carga de la enfermedad y de sufrimiento a nivel mundial (Lopez y Murray, 1998). Se ha descrito en diversos trabajos el impacto que tiene la depresión en la mortalidad, morbilidad, calidad de vida, la

función social, y los costes económicos (Gelenberg, 2010). Del mismo modo también se ha valorado la carga aditiva que la depresión ejerce en enfermedades crónicas, entre las cuáles se encuentra la epilepsia y otras condiciones médicas tan diversas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad renal terminal, el cáncer, y la diabetes (García, 2012).

2.2. Clasificación y criterios diagnósticos de la depresión mayor

Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, la cuarta edición revisada del manual (DSM IV R) (American Psychiatric Association, 2000) clasifica la depresión mayor dentro de los trastornos afectivos, cuya característica principal es una alteración del humor. El DSM-IV define, por una parte, episodios de carácter depresivo con estado de ánimo deprimido o anhedonia, y por otra parte, episodios maníacos, con ánimo elevado, expansivo o irritable. Estos síntomas se combinan y generan diversos patrones que constituyen los diferentes trastornos afectivos.

El DSM IV R clasifica los trastornos depresivos en cuatro categorías: la depresión mayor, la distimia, la depresión menor y otros trastornos depresivos no especificados. Estas categorías comparten características clínicas similares. La diferencia entre la depresión mayor y la distimia es la gravedad y la cronicidad. En la distimia los síntomas duran más de 2 años pero son menos intensos y en la depresión mayor los síntomas son intensos pero están presentes durante dos semanas. La depresión mayor y la depresión menor comparten la misma duración, pero la última debe cumplir solo dos de los síntomas de los criterios diagnósticos.

Los criterios diagnósticos para definir depresión mayor según el DSM-IV son los que se exponen a continuación:

Tabla 2: Criterios Diagnósticos de Depresión Mayor definidos por el DSM-IV R

<p>A) Cinco o más de los síntomas siguientes durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio respecto del desempeño previo; por lo menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o placer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, casi todos los días, indicado por el relato subjetivo o por 2. observación de otros 3. Marcada disminución del interés o del placer en todas, o casi todas, las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días 4. Pérdida significativa de peso sin estar a dieta o aumento significativo, o disminución o aumento del apetito casi todos los días 5. Insomnio o hipersomnia casi todos los días. 6. Agitación o retraso psicomotores casi todos los días. 7. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días. 8. Sentimientos de desvalorización o de culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no simplemente auto-reproches o culpa por estar enfermo) 9. Menor capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión casi todos los días (indicada por el relato subjetivo o por observación de otros). 10. Pensamientos recurrentes de muerte (no sólo temor de morir), ideación suicida recurrente sin plan específico o un intento de suicidio o un plan de suicidio específico.
<p>B. Los síntomas no cumplen los criterios de un episodio mixto</p>
<p>C . Los síntomas provocan malestar clínicamente significativo o deterioro del funcionamiento social, laboral o en otras esferas importantes.</p>
<p>D. Los síntomas no obedecen a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (por ejemplo, una droga de abuso, una medicación), ni a una enfermedad médica general (por ejemplo hipotiroidismo).</p>
<p>E. Los síntomas no son mejor explicados por duelo, es decir que tras la pérdida de un ser querido, los síntomas persisten por más de 2 meses o se caracterizan por visible deterioro funcional, preocupación mórbida con desvalorización, ideación suicida, síntomas psicóticos o retraso psicomotor.</p>

El trastorno depresivo mayor se asocia de forma frecuente a enfermedades médicas crónicas de diferente índole y está presente en la mayoría de enfermedades neurológicas como: el Parkinson (*Scalzo et al.*, 2009; *Barone*, 2011), la enfermedad de Alzheimer (*Winter et al.*, 2011), el infarto cerebral (*Srivastava et al.*, 2010) ,la migraña (*Frediani y Villani*, 2007; *Modgill et al.*, 2011; *Stuginski-Barbosa et al.*, 2012), y la epilepsia no es una excepción. Esta asociación entre los trastornos depresivos y las enfermedades neurológicas, lleva a plantear que exista un mecanismo pato-fisiológico similar o factores de riesgo comunes a ambas patologías.

3. Comorbilidad psiquiátrica y epilepsia

Al igual que en otras enfermedades neurológicas los trastornos psiquiátricos son frecuentes en la epilepsia; según los diferentes estudios poblacionales se estima que están presentes hasta en un 25-50% de los pacientes con epilepsia (*Tellez-Zenteno et al.*, 2007; *Karouni et al.*, 2010). Conocer la asociación que existe entre la comorbilidad psiquiátrica y la epilepsia es importante, ya que puede tener implicaciones clínicas y pronósticas. Si bien esta relación se conoce desde hace mucho tiempo sólo desde 2005 se incluyen los trastornos psicológicos en la definición de epilepsia (*Fisher et al.*, 2005).

En cuanto a su relación temporal, la comorbilidad psiquiátrica puede: preceder, concurrir o ser posterior al diagnóstico de epilepsia (*Gaitatzis et al.*, 2004). En este sentido la evidencia sugiere que existe una relación bidireccional entre los trastornos psiquiátricos y la epilepsia, que muchos consideran que es la consecuencia de mecanismos patogénicos comunes (*Jones et al.*, 2007; *Bragatti et al.*, 2010).

La comorbilidad psiquiátrica más frecuente en la población con epilepsia son: los trastornos afectivos, la ansiedad, la conducta suicida, la psicosis, el trastorno bipolar y la esquizofrenia. De

todos ellos la depresión es la más prevalente y estudiada.

4. Depresión y epilepsia

4.1. Historia

La relación entre la depresión y la epilepsia se conoce desde la antigüedad. La primera descripción de esta asociación fue en Grecia en el 400 antes de Cristo cuando Hipócrates escribió “*Los melancólicos normalmente se convierten en epilépticos y los epilépticos en melancólicos: lo que determina la preferencia es la dirección que la enfermedad toma; si es el cuerpo epilepsia y si es la mente melancolía*”. La eficacia de la terapia electroconvulsiva utilizada también desde hace varios años en el tratamiento de la depresión fármaco resistente, es otra evidencia histórica, que apoya esta relación (Fink, 2001).

Posteriormente en la década de los 80, la observación de las complicaciones conductuales y cognitivas de los fármacos antiepilépticos (FAE) condujo al estudio de la influencia que podían tener en la conducta y en la cognición de pacientes con epilepsia y voluntarios sanos (Trimble y Reynolds, 1976; Tollefson, 1980; Trimble, 1987). A finales de esta década se estudió a un grupo de pacientes tratados con fenobarbital (PB) y otros con carbamacepina (CBZ) (Robertson et al., 1987). Los pacientes con PB estaban más deprimidos, en comparación con los tratados con CBZ y no solamente estos enfermos estaban menos deprimidos, sino que también tenían menos ansiedad. Si bien, en este estudio inicial parece que existe una relación de causa directa entre los FAE y la depresión; los autores de este artículo mencionan que es probable que existan otros factores que pueden predisponer a la aparición de trastornos afectivos en pacientes con epilepsia.

Posteriormente este tema perdió interés durante algunos años, probablemente motivado por

la creencia que la depresión en estos pacientes era secundaria a un proceso reactivo al estigma del diagnóstico, a la presencia de crisis epilépticas y al efecto directo de los FAE.

Sin embargo en estos últimos diez años este tema ha recobrado el interés y vuelve a estar en auge por cuatro factores fundamentales (Kanner et al., 2012b):

El primero es que en numerosos estudios se ha demostrado que la depresión influye en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, incluso por encima de otras variables como la frecuencia y gravedad de las crisis, la limitación laboral o la imposibilidad de conducir (Gilliam et al., 2003; Boylan et al., 2004).

El segundo factor es que entre 1990 y a 2010 se han introducido en el mercado numerosos FAE con un perfil de reacciones adversas importantes sobre la cognición y la conducta (Kanner et al., 2012b). Esto ha contribuido a varias publicaciones sobre cómo los nuevos FAE pueden influir en la mente.

El tercer factor es que en 2008, la Food and Drug Administration (FDA) publicó un meta análisis sobre aumento de riesgo de suicidio en 199 ensayos clínicos controlados con placebo con 11 FAE; para tres indicaciones diferentes incluyendo la epilepsia. El odds ratio de conducta suicida o intento suicido en el grupo de los FAE fue de 1.8 (95% intervalo de confianza (IC), 1.24–2.66). Este aviso generó controversia en la comunidad científica y fue incluso catalogado de excesivo por algunos epileptólogos (Hesdorffer y Kanner, 2009; Mula et al., 2010a). No obstante a partir de esta advertencia se consiguió, que en los ensayos clínicos con FAE, se incluya un instrumento estandarizado para medir el riesgo de suicidio y que en los prospectos de los FAE existan advertencias específicas acerca del riesgo tanto para depresión como de suicidio.

El cuarto factor es que los estudios epidemiológicos han revelado que existe una conexión

neurobiológica entre la depresión y la epilepsia que va más allá de variables socio-económicas y del efecto iatrógeno de los FAE. Es probable que este último factor haya sido el decisivo en abrir una nueva era en el estudio de cómo estas dos patologías se relacionan.

Finalmente todos estos factores han actuado de forma sinérgica y han abierto las líneas actuales de investigación epidemiológicas, electrofisiológicas, bioquímicas y de neuroimagen; que han llevado a la conclusión de que no hay duda de que existe una relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia (Kanner y Balabanov, 2002).

4.2. Epidemiología

La comorbilidad psiquiátrica más frecuente en los pacientes con epilepsia son los trastornos afectivos, entre un 20-50 % de los pacientes con epilepsia mal controlada y entre un 3-9 % en pacientes con una epilepsia controlada, pueden presentar una depresión a lo largo de su vida (Jacoby et al., 1996). Diferentes estudios muestran que, en comparación con la población general, los enfermos con epilepsia tienen 5-10 veces más probabilidad de tener una depresión (Ettinger et al., 2004; Gaitatzis et al., 2004). Así mismo en comparación con otras enfermedades crónicas, la depresión es más frecuente en la población con epilepsia (36%) que en pacientes asmáticos (28%) (Ettinger et al., 2004). Incluso cuando se compara la prevalencia de depresión en epilepsia con otras patologías neurológicas frecuentes como la migraña, esta sigue siendo más alta en pacientes con epilepsia (Mula et al., 2008).

4.3. Etiología

La etiología de la depresión en la epilepsia es multifactorial y es la consecuencia de la interacción compleja de diferentes variables. Se han descrito varios factores etiológicos, pero se agrupan en tres categorías diferentes (Martínez-Pérez et al., 2002):

- *Factores biológicos relacionados con la epilepsia*
- Factores psicosociales
- *Factores farmacológicos*

4.3.1. Factores psicosociales

El diagnóstico de epilepsia a nivel social influye de distintas formas, pero el estigma y sus consecuencias psicológicas es uno de los determinantes más importantes en el desarrollo de depresión. En estos últimos años se han realizado avances en cuanto a conceptos y supersticiones, que se tienen acerca de la epilepsia, pero el estigma sigue estando presente; influyendo a nivel individual, familiar y en las estructuras sociales. A nivel individual los pacientes tienen una baja autoestima, tendencia a aislarse, restricciones en el estilo de vida, perspectivas negativas hacia la vida y miedo de tener una pérdida de conciencia con el consiguiente riesgo de traumatismo (Thomas y Nair, 2011). Todos estos factores contribuyen de forma negativa en la psicología del paciente y lo hacen más vulnerable para presentar una depresión mayor.

A nivel de la sociedad los enfermos con epilepsia presentan dificultades de integración, baja tasa de nupcialidad y tienen limitaciones laborales con altas tasas de desempleo (Hermann et al., 1990). Los empleadores pueden negarse a contratarlos (Jacoby et al., 2005) y las crisis epilépticas pueden afectar a la productividad del empleado. Todo esto se traduce en una posible pérdida de la independencia económica con un consiguiente impacto sobre el ánimo.

4.3.2. Factores farmacológicos

En cuanto a los factores farmacológicos, desde hace mucho tiempo se conoce que los FAE tienen efectos sobre el ánimo, la conducta y la cognición. Los efectos sobre el ánimo pueden ser

positivos, actuando como estabilizadores o negativos causando trastornos depresivos. Los FAE que presentan de forma frecuente síntomas depresivos como reacción adversa (10%); son los que actúan sobre el receptor benzodiacepina- γ -aminobutírico (GABA) como: los barbitúricos, el topiramato, la zonisamida y la vigabatrina (Mula y Sander, 2007). El riesgo de depresión es moderado (4%) para fármacos como: la tiagabina, levetiracetam y felbamato (Mula y Sander, 2007). El riesgo de depresión es bajo (<1%) para la fenitoína, etosuximida, CBZ, oxcarbazepina, gabapentina, valproato, pregabalina y lamotrigina (Mula y Sander, 2007).

Los mecanismos propuestos de cómo los FAE afectan la conducta y el ánimo son: potenciación de la neurotransmisión GABA, deficiencia de folatos, normalización forzada e interacciones farmacodinámicas con otros FAE. Sin embargo quedan muchos interrogantes en este tema y por ejemplo, todavía no se conoce qué población tiene una mayor susceptibilidad de desarrollar síntomas depresivos en relación con los FAE (Mula y Schmitz, 2009).

Además, se conoce que la presencia de depresión en estos pacientes influye en la tolerancia a los FAE; siendo las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más intensas y frecuentes en este grupo de pacientes (Gómez-Arias et al., 2012; Kanner et al., 2012a). La presencia de RAM se asocia con una peor percepción del estado de salud (Gilliam, 2003), lo que a su vez se traduce en un impacto negativo sobre el afecto. Posiblemente todos estos factores favorecen, como se ha comunicado, que la depresión sea más frecuente en pacientes con politerapia.

4.3.3. Factores biológicos

Los factores biológicos desempeñan un papel importante en la génesis de depresión y su descubrimiento fue una evidencia clave que demostró la relación bidireccional entre estas dos patologías. Diversos estudios epidemiológicos han encontrado que la depresión es más frecuente en

pacientes con epilepsia focal que en aquellos con epilepsia generalizada (Edeh y Toone, 1987; Piazzini et al., 2001). Dentro de la epilepsia focal la depresión es más frecuente en la epilepsia temporal (ET) (Piazzini et al., 2001; Harden, 2002; Sanchez-Gistau et al., 2010; Garcia, 2012), e incluso se relaciona con la etiología de la epilepsia siendo más frecuente en la esclerosis de hipocampo (Quiske et al., 2000; Sanchez-Gistau et al., 2012). En este sentido y en relación con la hipótesis de una fisiopatología común es interesante mencionar que en los pacientes con depresión mayor sin epilepsia, se ha encontrado que los hipocampos, tienen un menor volumen (Campbell y MacQueen, 2004; MacQueen y Frodl, 2011).

Otros autores han sugerido que la depresión es más frecuentes en epilepsias “no lesionales” y lo justifican diciendo que al no existir una lesión focal, el área epileptógena es más difusa y por lo tanto esto puede dar lugar a una interrupción más generalizada de las vías fronto- limbicas (Adams et al., 2008).

En cuanto a localización diversos estudios han intentado relacionar una lateralización derecha o izquierda del foco epileptógeno con más propensión para desarrollar un trastorno depresivo. Sobre este aspecto, los datos de los trabajos son dispares, con resultados igualmente equilibrados, ni a la derecha, ni a la izquierda (Swinkels et al., 2006). Actualmente se cree que no es la lateralización del foco epiléptico lo que determina la aparición de depresión, sino los efectos de hipoactividad y disfunción sobre las conexiones a distancia del foco epiléptico primario (Mula y Schmitz, 2009).

4.4. Fisiopatología

Diversos mecanismos psicológicos, sociales y biológicos pueden justificar el hecho de que los pacientes con epilepsia presenten de forma más frecuente una depresión mayor. Lo que ha sido

clave en demostrar que entre estos dos trastornos existe una relación bidireccional, y por lo tanto un probable sustrato neuro-biológico común, es que se conoce que aquéllos pacientes con diagnóstico de depresión mayor o con una historia familiar de depresión tienen más riesgo de padecer epilepsia. El primer trabajo en demostrar esta asociación fue un estudio epidemiológico comunitario en Suecia, que encontró que los pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia, la presencia de depresión mayor previo a la crisis comicial era 7 veces más frecuente que en los controles (Forsgren y Nyström, 1990). Esto fue posteriormente confirmado por otros autores quienes encontraron que la probabilidad de que la depresión precediera a una primera crisis era 3,7 veces más frecuente en adultos mayores de 55 años con epilepsia que en controles (Hesdorffer et al., 2000). Un dato interesante de este estudio es que el episodio depresivo mayor ocurría muy cerca de la fecha de la primera crisis epiléptica. Los autores de este estudio sugirieron que es probable que los mecanismos biológicos que se ponen en marcha con la depresión mayor disminuyan el umbral convulsivógeno.

4.4.1. Modelos animales

Para comprender la compleja relación que existe entre la epilepsia y la depresión se han desarrollado diversos modelos animales. Actualmente se considera que un modelo animal es válido cuando es capaz de reproducir total o parcialmente una serie de características clínicas, que luego se pueden trasladar a otras especies animales y al humano. En el caso de la depresión mayor dos de los síntomas cardinales que la definen son la anhedonia y la desesperanza, estos síntomas se pueden identificar y cuantificar en modelos animales con roedores.

La anhedonia se evalúa a través de la prueba de consumo de solución de sacarosa (PCSS); las ratas de forma innata tienen una apetencia a lo dulce (Pucilowski et al., 1993). En esta prueba a las ratas se les da acceso para consumir agua o una solución con sacarosa. Los animales sanos prefieren consumir sacarosa y los animales con depresión experimental consumen cantidades

iguales de sacarosa y de agua. Esta pérdida de preferencia a lo dulce es lo que se ha validado como un equivalente a la anhedonia.

La desesperanza se mide a través de la prueba del nado forzado (PNF). En la PNF a las ratas se les pone en un contenedor con agua y se cuantifican dos comportamientos que suceden de forma alternante: movimientos activos para intentar escapar o explorar y la inmovilidad relativa, en la cual el animal sólo flota para mantener la cabeza por encima del agua y no ahogarse. La cantidad de tiempo que la rata permanece inmóvil es un modelo validado para medir la desesperanza (Epps y Weinschenker, 2012).

En cuanto a los modelos animales de depresión no hay dudas de que un roedor no puede experimentar algo análogo a la depresión en el ser humano. No obstante lo que se espera de los animales experimentales es que exhiban una variedad de síntomas conductuales y vegetativos, y que muestren anormalidades bioquímicas con el fin de satisfacer de mejor manera la definición de la depresión. El consenso general en este campo es que es preferible modelar un comportamiento individual, ya que es probable que dé mejores resultados, que un modelo más cercano a la depresión del humano, portador de características cognitivas y de comportamiento complejos y por lo tanto más difíciles de interpretar en el campo experimental (Tabb et al., 2007).

En epilepsia existen dos tipos fundamentales de modelos animales los de epilepsia aguda y los de epilepsia crónica. Los modelos animales de epilepsia se consiguen a través de la manipulación genética o causando una lesión a través de electricidad o sustancias químicas (García García et al., 2010).

a. Modelos animales químicos de epilepsia y depresión

Se han creado numerosos modelos que utilizan sustancias químicas (ácido kaínico,

pilocarpina y pentilenotetrazol) para provocar crisis epilépticas. Estas sustancias químicas se pueden administrar como una sola dosis o como una serie de dosis subconvulsivas en un fenómeno que se conoce como “kindling”. En estos animales se han evaluado comportamientos relacionados con la depresión a través de la PCSS y la PNF. En todos los modelos animales de sustancias químicas las ratas han permanecido más tiempo inmóviles en el PNF y han mostrado una preferencia disminuida a la sacarosa (Epps y Weinshenker, 2012). En los modelos de ácido kaínico y en el de pilocarpina, es interesante puntualizar que estos comportamientos persistieron meses después de las crisis (Mazarati et al., 2008; Tchekalarova et al., 2011).

b. Modelos animales eléctricos de depresión y epilepsia

El paradigma eléctrico del “kindling” consiste en que se aplica una estimulación eléctrica repetitiva con un electrodo intracraneal en una zona específica del cerebro. Inicialmente se aplica una corriente por debajo del umbral que induce una crisis eléctrica, pero no una crisis clínica. La estimulación repetitiva eventualmente produce una crisis clínica y sirve como modelo del proceso epileptógeno. En el “kindling” eléctrico hay paradigmas lentos (clásico) y rápidos en los que se aplican múltiples descargas un mismo día lo que acelera el proceso del “kindling”. Estos modelos se han utilizado también para valorar depresión y los resultados han sido dispares. En el modelo clásico de “kindling” en la amígdala o el hipocampo no se produjeron diferencias en la inmovilidad en la PNF o en la preferencia de las ratas a la sacarosa (Helfer et al., 1996; Ma y Leung, 2004). Las ratas a las que se realizó un “kindling” rápido en la amígdala mostraron comportamientos ansiosos con una apetencia aumentada a la sacarosa y en las que se realizó un “kindling” rápido en el hipocampo se observaron síntomas de anhedonia con una preferencia baja a la sacarosa y desesperanza con un aumento de la inmovilidad en la PNF (Mazarati et al., 2007; Runke et al., 2011). Lo que sugieren estos resultados es que dependiendo del área que se estimule y como se

haga se van a obtener diferentes comportamientos (Epps y Weinshenker, 2012).

En otro estudio en el cual indujeron a ratas Wistar una epilepsia crónica con un paradigma de “kindling” clásico en el hipocampo, observaron que los cambios bioquímicos y en el comportamiento sucedieron varias semanas antes de presentar una crisis epiléptica (Mazarati et al., 2007). Esto sugiere que la depresión en epilepsia no sólo es el resultado directo de las crisis epilépticas, sino que más bien puede relacionarse con una disfunción del sistema límbico.

c. Modelos animales genéticos de depresión y epilepsia

También existen modelos de ratas genéticamente modificadas que exhiben la comorbilidad de epilepsia y depresión, entre estos modelos se incluyen: las ratas genéticamente propensas a la epilepsia (GEPR “genetically epilepsy prone rat”), las ratas con epilepsia de ausencias de Estrasburgo (GAERS “Genetic Absence Epilepsy of Strasbourg”), las ratas Wistar Albino Glaxo/ de Rijswijk (Wag/Rij) y las ratas de nado hipoactivo (Swlo “swim low-active rats”).

Las GEPR son un modelo que muestra susceptibilidad para presentar crisis tónico clónicas generalizadas (CTCG) con estímulos auditivos, a través de la activación del trono cerebral (Jobe et al., 1995). Este modelo comparte las características electroencefalográficas, farmacológicas y clínicas de las epilepsias con CTCG. Las GEPR están genéticamente determinadas para presentar déficit en la transmisión pre sináptica y post sináptica de la serotonina (5-HT) y la norepinefrina, lo que resulta en una deficiente arborización de las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas que emergen del locus ceruleus y del núcleo del rafe medio (Jobe et al., 1994; Statnick et al., 1996). Estas ratas presentan fenotipos depresivos con un aumento de la inmovilidad en la PNF, disminución del consumo de sacarosa y alteraciones en el ciclo de sueño-vigilia, así como empeoramiento en las crisis epilépticas. En este modelo de roedores se ha demostrado también el

rol patogénico de la 5-HT y la norepinefrina en las crisis epilépticas, ya que cuando se han administrado sustancias que interfieren con la síntesis de estas dos aminas las crisis epilépticas empeoraron (Kanner et al., 2012b). De forma contraria, se ha demostrado en otros estudios, que las sustancias agonistas adrenérgicas y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son capaces de bloquear las crisis epilépticas (Dailey et al., 1992; Yan et al., 1994).

El modelo Wag/Rij originalmente se desarrolló como un modelo de epilepsia de ausencias; por lo que comparte características clínicas, electroencefalográficas y farmacológicas similares a las ausencias de los seres humanos (Coenen y Van Luijtelaar, 2003). Estudios de comportamiento indican que las ratas Wag/Rij muestran síntomas similares a la depresión con disminución de la actividad de investigación en la prueba de campo abierto, aumento de la inmovilidad en la PNF y disminución del consumo de sacarosa (Sarkisova et al., 2003). Además, las ratas Wag/Rij adoptan estrategias pasivas ante situaciones de estrés, expresan alteraciones cognitivas, sentimientos de desesperanza y sumisión, incapacidad para tomar decisiones y superar obstáculos, que son síntomas típicos de los pacientes con depresión (Sarkisova y van Luijtelaar, 2011). Estas ratas presentan una respuesta aumentada a las anfetaminas lo que sucede también con los paciente deprimidos anhedónicos y responden al tratamiento crónico con antidepresivos. Por lo tanto las ratas Wag/Rij constituyen un modelo válido para el estudio de depresión y epilepsia.

Las GAERS son otro modelo de epilepsia de ausencias, son ratas que clínicamente presentan episodios de reacción de parada, mirada fija y espasmos ocasionales de las vibrisas coincidiendo con descargas de punta onda generalizada (Marescaux et al., 1992). En un experimento conducido de Jones y cols., (Jones et al., 2008) se evaluaron comportamientos depresivos en ratas GAERS a través del PCSS y de ansiedad en la prueba del laberinto y en la prueba de campo abierto. Las ratas fueron evaluadas antes y después del evento comicial. En este experimento se detectó una

disminución del consumo de sacarosa y presentaron además síntomas compatibles con ansiedad después del evento comicial (Jones et al., 2008). Lo interesante de este experimento es que las alteraciones en el comportamiento de las ratas se observaron previo al inicio de las crisis epilépticas. Esto sugiere que la depresión no es una consecuencia directa de las crisis y que deben existir factores subyacentes comunes entre la epilepsia y la depresión.

Los modelos animales de comorbilidad depresión y epilepsia son modelos específicos de epilepsia en los cuales se han valorado fenotipos depresivos. La aproximación opuesta la representan las ratas Swlo, que son ratas selectivamente criadas para presentar un aumento de la inmovilidad en PNF (Weiss et al., 1998). Este fenotipo depresivo se revierte cuando se utilizan antidepresivos de forma crónica (Weiss et al., 1998), lo que las convierte en un modelo válido para estudiar la depresión. Tabbs y cols., (Tabb et al., 2007) utilizaron las ratas Swlo para intentar evaluar si la depresión era capaz de aumentar la susceptibilidad de presentar crisis epilépticas. Estas ratas no mostraron diferencias cuando se les provocó una crisis generalizada con una sustancia química, pero tuvieron un aumento en la mortalidad cuando se les produjo crisis límbicas inducidas por ácido kaínico (Tabb et al., 2007). La causa del aumento de mortalidad en este modelo es desconocida, pero una hipótesis es que las crisis al ser más graves se pueden propagar a regiones del tronco cerebral que son necesarias para el control de funciones vitales respiratorias y cardiológicas. En otro experimento con pilocarpina las ratas Swlo tuvieron una latencia menor para desarrollar crisis inducidas y tuvieron un aumento en la frecuencia de crisis espontáneas tras inducirles un estatus epiléptico (EE) (Epps et al., 2012). Así mismo, en los paradigmas eléctricos estas ratas mostraron un umbral más bajo para presentar crisis tras el “kindling” (Epps et al., 2012). Por un lado estos datos sugieren que las ratas Swlo pueden ser un modelo de ET depresión, y por otro lado sugieren que los fenotipos depresivos tienen una mayor susceptibilidad para presentar crisis

epilépticas. Esto concuerda con estudios epidemiológicos en los que se observa que los pacientes con depresión tienen mayor riesgo de presentar una epilepsia.

Sobre la base de las evidencias que se han obtenido de los modelos animales se han propuesto cuatro mecanismos responsables de la relación bidireccional que existe entre la depresión y la epilepsia:

- 1) Disfunción del axis adreno-cortical hipotálamo-adrenales (HHA)
- 2) Alteración en los neurotransmisores con un aumento del sistema glutamatérgico y una disminución del sistema gabaérgico y serotoninérgico.
- 3) Mecanismos neuro-inflamatorios.
- 4) Alteraciones estructurales y funcionales de las estructuras corticales.

4.4.2. Disfunción del HHA

El eje HHA es un circuito que está compuesto por el hipotálamo, la hipófisis y las glándulas adrenales. A parte de las estructuras mencionadas el eje recibe una importante regulación del hipocampo, la amígdala, el núcleo paraventricular y el núcleo del estriado terminal. El eje HHA se activa con estímulos estresantes, de tal forma que el hipotálamo libera la hormona liberadora de corticotropina (CRH), está a su vez interactúa con receptores en la hipófisis, que liberan la hormona adreno-corticotropa (ACTH). En sangre periférica la ACTH interactúa con las glándulas adrenales para la síntesis y liberación del cortisol. Este eje se controla principalmente a través de la retroalimentación negativa que ejerce el cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis pero además otras estructuras cerebrales controlan también la actividad del eje HHA; entre ellas el hipocampo que ejerce una acción inhibitoria en las neuronas hipotálamicas liberadoras de CRH y la amígdala que ejerce una influencia excitadora (Hećimović et al., 2003). En condiciones fisiológicas los

corticoides intensifican la acción inhibitoria del hipocampo sobre la actividad del eje.

La disfunción del eje HHA es una alteración característica de los pacientes con depresión y dado que existe una relación entre el eje HHA y estructuras típicas involucradas en la epilepsia, se ha propuesto como uno de los posibles mecanismos subyacentes que relacionan a estas dos patologías.

La primera evidencia de que la disfunción de este eje podía causar trastornos afectivos viene de la clínica, en donde los pacientes con Enfermedad de Cushing típicamente presentaban síntomas depresivos. Esto fue posteriormente confirmado en estudios animales donde la administración de CRH fue capaz de producir síntomas similares a la depresión y a la ansiedad (Varghese y Brown, 2001). Lo que sucede en los pacientes con depresión es que existe un fallo en el mecanismo de retroalimentación negativa; los niveles elevados de cortisol secundarios a la secreción de CRH y de la ACTH, no son capaces de inhibir la liberación de CRH y esto se traduce en niveles elevados constantes de cortisol en plasma. Esta disfunción del eje queda demostrada por la prueba de supresión con dexametasona (DEX), en la que la DEX administrada no es capaz de inhibir al cortisol circulante. Cuando los síntomas depresivos ceden la prueba de DEX se normaliza y por el contrario, la no supresión mantenida se asocia a un riesgo de recaída depresiva (Varghese y Brown, 2001).

La disfunción del eje HHA también se ha demostrado en modelos animales de EE, en donde se han encontrado niveles elevados de corticosterona y la prueba con DEX/CRH no ha suprimido al cortisol plasmático. Mazarati y cols., (Mazarati et al., 2009) midieron los niveles plasmáticos de corticosterona en ratas a las que indujeron un EE después de la administración de pilocarpina. En este experimento las alteraciones endocrinas se observaron tanto en los animales que tenían crisis epilépticas como en los que no habían experimentado crisis tras el EE.

En pacientes con epilepsia se ha encontrado también que la hiperactividad del eje HHA, no se relaciona con la frecuencia de crisis (Zobel et al., 2004). Estos hallazgos sugieren que la disfunción del eje HHA no sólo se relaciona con el estrés directo de haber experimentado una crisis epiléptica sino que se ha propuesto, dado que el hipocampo regula al eje HHA, es probable que una alteración hipocampal crónica tras un EE contribuya a la disfunción del eje y por lo tanto al desarrollo de depresión (Mazarati et al., 2009).

Por otra parte la hiperactividad del eje HHA tiene efectos en la fisiología cerebral; y se ha podido demostrar que los corticoides en altas concentraciones causan un daño directo a la neuronas del hipocampo, alteran la síntesis del factor neurotrófico cerebral, interfieren en la neuro-genésis de las células granulares del hipocampo, y alteran la transmisión serotoninérgica (Sapolsky, 2000; Yu et al., 2008; Kanner et al., 2012b). Todos estos mecanismos conducen a cambios estructurales en el hipocampo, el giro dentado, la amígdala, el neo-córtex temporal y los lóbulos frontales, que contribuyen en la fisiopatología de la depresión y la epilepsia. La disfunción del eje HHA puede explicar la generación de varios de los síntomas depresivos, pero no está claro si estas anormalidades son la causa primaria de la depresión o son parte de mecanismos secundarios.

4.4.3. Neurotransmisores

a. Serotonina

La 5-HT es una monoamina que se sintetiza en las neuronas serotoninérgicas de los núcleos del rafe medio de la protuberancia y el bulbo. Las neuronas serotoninérgicas se proyectan a diversas regiones dentro del sistema nervioso central (SNC), lo que resulta en una inervación difusa cerebral. En el SNC se cree que la 5-HT actúa de forma predominante como un neurotransmisor inhibitorio (Hećimović et al., 2003). La actividad de las neuronas 5-HT está estrechamente controlada por vías

aferentes, dentro de las cuales se incluyen: aferencias glutamatérgicas de la corteza prefrontal, aferencias noradrenérgicas de núcleos pontinos e impulsos inhibitorios de interneuronas locales mediadas por el GABA (Adell et al., 2002).

La 5-HT está implicada en la patogenia de la depresión y puede también modular las crisis epilépticas, por lo que probablemente también esté involucrada en la relación que existe entre ambas. Es relevante mencionar que el hipocampo recibe inervación serotoninérgica y esta asociación anatómica puede también explicar la relación estrecha que existe entre la epilepsia y la depresión.

Además en modelos animales de epilepsia se ha demostrado que la 5-HT puede tener efectos anticonvulsivantes, a través de mecanismo directos e indirectos que incluyen la inhibición de canales iónicos voltaje dependiente, efectos sobre vías inhibitorias gabaérgicas y excitatorias glutamatérgicas (Ye et al., 2008). En el modelo de EE inducido por pilocarpina donde también se observaron síntomas depresivos, se encontró que la síntesis, la concentración y la liberación de 5-HT estaban disminuidas en el hipocampo (Mazarati et al., 2008). En las ratas GEPR un modelo de CTCG, también se han encontrado alteraciones en la 5-HT y una menor densidad de los receptor serotoninérgico-1A (5-HT 1A) (Jobe et al., 1994).

Dentro del sistema serotoninérgico se han estudiado fundamentalmente los cambios en el 5-HT 1A por su implicación en la fisiopatología de la depresión y la epilepsia. El 5-HT1A es un receptor acoplado a proteína G, que se encuentra ampliamente distribuido en regiones que reciben inervación serotoninérgica como: la amígdala, el hipocampo, la corteza frontal y el hipotálamo (Savitz et al., 2009). En condiciones fisiológicas el receptor 5-HT1A actúa como un autoreceptor localizado en el soma de las neuronas del núcleo del rafe medio. Su función principal es inhibitoria; reduce las descargas de las neuronas serotoninérgicas y disminuye la cantidad liberada y la síntesis

de 5-HT; de esta forma implícita también modula la actividad en las regiones de proyección del sistema serotoninérgico (Celada et al., 2004; Sharp et al., 2007). Se ha podido comprobar que la modulación dinámica que ejercen estos receptores sobre la actividad serotoninérgica tiene un impacto sobre funciones cognitivas y emocionales.

En pacientes con depresión en estudios *in vivo* se ha encontrado una respuesta amortiguada a los agonistas 5-HT_{1A} y en estudios *post mortem* se ha encontrando una afinidad reducida a los receptores 5-HT_{1A} (Savitz et al., 2009).

En estudios de neuroimagen con tomografía de emisión de positrones (PET), se han encontrado cambios del receptor 5-HT_{1A} tanto en pacientes con depresión como en aquellos con ET. En pacientes con ET el potencial de unión medido a través del PET con radiotrazadores está reducido en estructuras epileptogénicas mesolímbicas (Toczek et al., 2003; Giovacchini et al., 2005; Ito et al., 2007). En el estudio llevado a cabo por Giovacchini y cols., (Giovacchini et al., 2005) encontraron que el potencial de unión a receptores 5-HT_{1A} se relacionaba de forma inversa con la gravedad de depresión, es decir a mayor depresión menor potencial de unión. Estos autores sugieren que la pérdida de receptores en un inicio puede estar mediada por la disfunción neuronal, seguida por el hipometabolismo y finalmente por la atrofia estructural.

El efecto que ejerce la 5-HT sobre las crisis epilépticas también se ha probado a través de la utilización de ISRS en modelos animales de epilepsia. En un experimento en cual se administró fluoxetina a ratas tras inducirles crisis epilépticas con pilocarpina; se observó una inhibición de las crisis espontáneas (Hernandez et al., 2002). En otros estudios experimentales con fluoxetina no se ha encontrado un efecto clínico reflejado por reducción en la frecuencia de crisis, pero sí se ha comprobado que este fármaco reduce la excitabilidad cerebral (Mazarati et al., 2008). En humanos también se ha observado el efecto beneficioso de los ISRS sobre las crisis epilépticas (Favale et al.,

2003; Mainardi et al., 2008). Se desconoce el mecanismo exacto por el cual los ISRS ejercen su acción anticonvulsivante, pero la hipótesis es que ciertos tipos de epilepsias tienen una disminución en la biodisponibilidad en el cerebro al triptófano y que los eventos citotóxicos tras experimentar una crisis epiléptica conducen a una disminución en la densidad o alteran estructuralmente los receptores 5-HT1A (Albano et al., 2006). Otra hipótesis alternativa es que los receptores 5-HT1A tienen propiedades inhibitorias sobre neuronas glutamatérgicas, por lo que una disminución en la densidad de los receptores 5-HT1A podría conducir a una mayor actividad excitadora (Hasler et al., 2007a).

b. Glutamato

El glutamato (Glu) es el principal neurotransmisor excitador del SNC. El Glu puede ser sintetizado por 6 vías metabólicas diferentes, pero la mayor parte se sintetiza a partir de la glutamina por acción de la glutaminasa. Este neurotransmisor se libera por exocitosis a la hendidura sináptica, en donde se une a los receptores de Glu para originar el potencial de acción. (Nadler, 2012). Existen dos clases de receptores de Glu; diferentes tanto a nivel estructural como farmacológico. Por un lado tenemos los receptores ionotrópicos que se encargan de la transmisión sináptica rápida y por otro los receptores metabotrópicos de GLU que se ocupan de la transmisión sináptica lenta, estos a su vez se dividen en tres clases dependiendo de su afinidad a agonistas y de las vías de transducción de preferencia: los receptores N-metil aspartato (NMDA), los receptores AMPA y los de kainato. A nivel fisiológico el Glu participa en varios procesos como el aprendizaje, la plasticidad neuronal y la memoria.

Las crisis epilépticas ocurren cuando la excitabilidad de los circuitos cerebrales excede a los mecanismos fisiológicos inhibitorios. Al ser el Glu el principal neurotransmisor excitador en el SNC, está claro que juega un papel importante en la iniciación y en la propagación de la actividad

epiléptica. Así mismo, este neurotransmisor excitador participa de forma crucial en los procesos de epileptogénesis. Entre los mecanismos glutamatérgicos que se han descrito alterados en pacientes con epilepsia están: el aumento de la concentración extracelular de Glu, el aumento en el número de sinapsis glutamatérgicas, la reducción en la síntesis y de la actividad de la enzima sintetasa de glutamina, la reducción en el transportador de membrana de Glu, el aumento de la actividad de la glutaminasa, y el aumento en la expresión/función de los receptores AMPA y NMDA (Nadler, 2012).

En modelos de roedores con crisis límbicas generadas con impulsos eléctricos repetitivos, el fenómeno del “kindling” depende de la activación de los receptores NMDA. En las ratas sometidas a “kindling” la función de estos receptores está aumentada en el hipocampo, y esta alteración también se ha encontrado en la corteza cerebral de pacientes con epilepsia focal. Por otra parte los antagonistas de los receptores NMDA han probado ser efectivos en varios modelos animales de epilepsia y algunos fármacos con esta función se utilizan con frecuencia en el EE refractario (Rossetti y Lowenstein, 2011).

Existe una creciente evidencia de que la disfunción del sistema glutamatérgico también juega un papel importante en la fisiopatología de la depresión mayor. Esta evidencia viene dada por los hallazgos de anomalías en el sistema glutamatérgico en pacientes con depresión mayor; por los efectos que los antidepresivos y los estabilizadores del ánimo ejercen sobre el sistema glutamatérgico; por la evidencia preclínica que sugiere que fármacos que actúan sobre este sistema tienen propiedades antidepresivas y ansiolíticas y finalmente por estudios que demuestran que fármacos que modulan al Glu pueden ser efectivos en el tratamiento de los trastornos afectivos (Machado-Vieira et al., 2009). Por ejemplo, en estudios clínicos realizados con ketamina, un antagonista de los receptores NMDA, se observó que esta droga era capaz de ejercer un efecto antidepresivo rápido y sostenido en depresiones rebeldes a tratamiento médico habitual (Zarate

et al., 2006; Price et al., 2009a). Parece bastante claro que el Glu está implicado de forma independiente en la fisiopatología de la depresión y la epilepsia, pero hasta ahora la función exacta que desempeña ha sido poco evaluada en modelos de comorbilidad de epilepsia y depresión.

c. GABA

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del SNC y como tal es esencial en la modulación de la actividad neuronal. El GABA modula la neurotransmisión excitatoria a través de proyecciones monoaminérgicas y colinérgicas a la región frontal y ejerce sus efectos a través de tres clases de receptores los GABA_A, los GABA_B, y los GABA_C; que difieren en cuanto a sus propiedades bioquímicas, farmacológicas y electrofisiológicas. Los receptores GABA_A están unidos a canales de cloro, son los receptores inhibitorios más importantes y son la diana de muchos de los FAE. Los receptores GABA_B están unidos a proteínas G, que a su vez activan una cascada compleja de señales cuya misión final se traduce en la apertura de canales de potasio, disminución de la entrada de calcio e inhibición de la liberación de otros neurotransmisores (Bettler et al., 2004). A nivel biológico el GABA ejerce diferentes funciones a nivel de la locomoción, el sueño, la cognición, el ritmo circadiano, la reproducción y la actividad locomotora (Li y Liu, 2012).

Las primeras evidencias que apoyaron una relación entre el GABA y los síntomas depresivos fueron la disminución de concentraciones de GABA en el plasma, el líquido céfalo raquídeo (LCR) y el tejido resecado de pacientes con depresión. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente con técnicas de neuroimagen, en las que se evidenció una reducción del GABA en la corteza occipital (Sanacora et al., 1999), en el cíngulo y la corteza prefrontal (Hasler et al., 2007b). Cabe mencionar que en aquellos pacientes con rasgos melancólicos y con depresiones rebeldes a tratamiento médico habitual, las alteraciones gabaérgicas en neuroimagen eran más intensas (Price et al., 2009b). Otra evidencia que apoya esta asociación es que muchos de los antidepresivos

actuales que actúan principalmente aumentando la actividad monoaminérgica; tienen en común que en última instancia aumentan la transmisión gabaérgica (Luscher et al., 2011).

Una disminución en el sistema gabaérgico se relaciona de forma directa con el exceso de excitación, la cual es una característica primordial de la epilepsia. Las anomalías en la función del sistema gabaérgico se han observado en modelos animales de epilepsia genética y adquirida. En la clínica, en pacientes con epilepsia se ha encontrado una reducción en la actividad de la GLU-decarboxilasa, disminución de las concentraciones de GABA en LCR y tejido cerebral y también una minoración de los sitios de unión de los receptores GABA_A y benzodiacepínicos (Treiman, 2001). Por otra parte está la evidencia farmacológica, de que los agonistas GABA suprimen las crisis epilépticas, y por el contrario los antagonistas del GABA y los fármacos que inhiben la síntesis del GABA son capaces de producir crisis epilépticas.

En modelos de comorbilidad de depresión y epilepsia se ha encontrado también que una disminución de los niveles de GABA puede ser convulsivógeno y un aumento en el GABA puede tener efectos terapéuticos. Por ejemplo, se ha observado en modelos animales que el androstenol que potencia a los receptores GABA_A, disminuye la inmovilidad en la PNF y protege de las crisis inducidas con pentilenotetrazol (Kaminski et al., 2006). La eficacia de la vigabatrina un FAE que inhibe el catabolismo del GABA por inhibición de la GABA-transaminasa, ha sido evaluada en las crisis de ausencias y en los comportamientos depresivos en el modelo de ratas WAG/Rij. En este experimento la vigabatrina fue capaz de modificar las ausencias reduciendo la generación de crisis epilépticas y la sincronización de la actividad epileptiforme, además demostró tener propiedades antidepressivas cuando se administró de forma crónica (Russo et al., 2011). Sarkisova y cols., (Sarkisova y van Luijckelaar, 2011) estudiaron el efecto de la etosuximida, otro FAE que inhibe la GABA-transaminasa en las ratas WAG/Rij y encontraron que cuando se administraba de forma

precoz en estos animales suprimía el desarrollo de crisis epilépticas y las descargas generalizadas. Así mismo, las ratas no desarrollaron síntomas compatibles con depresión tanto en la PNF como en la preferencia a la sacarosa.

4.4.4. Mecanismos neuro-inflamatorios

Se conoce que los mecanismos inflamatorios median una serie de enfermedades neurológicas tanto agudas como crónicas; la epilepsia no es la excepción. Se ha observado que las crisis epilépticas provocan una respuesta inflamatoria aguda que se evidencia con la presencia de linfocitos en el LCR y en la sangre periférica de estos pacientes. Esta respuesta inflamatoria se ha comprobado que no sólo está presente inmediatamente después de un evento comicial, sino que persiste y probablemente contribuye al proceso de epileptogénesis y a la epilepsia crónica. Los hallazgos en pacientes sometidos a resecciones de lesiones epileptógenas confirman esta hipótesis ya que, con frecuencia se encuentra proliferación y activación de la microglia en el tejido cerebral resecado (Choi y Koh, 2008). La duración de la epilepsia y la frecuencia de las crisis previo a la resección quirúrgica se correlaciona con la actividad de microglía en las lesiones (Boer et al., 2006). Por otra parte, los esteroides y la ACTH que ejercen su función inhibiendo la inflamación y al sistema inmune, a menudo son terapias que se utilizan en epilepsias intratables.

Es posible que estos mecanismos inflamatorios contribuyan a la relación que existe entre la epilepsia y la depresión. Entre las moléculas inflamatorias que se han propuesto se encuentran la interleucina-1 β (IL1- β), IL2, IL6, interferón gamma y el factor de necrosis tumoral. De todos ellos, tenemos mayor evidencia del aumento IL1- β y de su receptor (IL-1R), por su implicación en la epileptogénesis (Bartfai et al., 2007; Ravizza et al., 2008) y por su capacidad para modular el eje HHA, cuya disfunción es una característica de la depresión (Dunn et al., 2005; Leonard, 2006). Se conoce además que la IL1- β tiene propiedades proconvulsivógenas y que los antagonistas de la

IL1- β tienen actividad anticomicial. En el modelo animal de EE inducido por pilocarpina, la administración intrahipocampal del antagonista del IL-1R, normalizó los niveles de cortisol basal y la liberación de la 5-HT. Esto se tradujo en la ratas en un aumento en la apetencia a la sacarosa y disminuyó la inmovilidad en la PNF, pero no modificó las crisis epilépticas (Mazarati et al., 2010). La disociación entre el efecto antidepresivo y la falta de eficacia anticomicial del antagonista IL-1R no es sorprendente. Existe la evidencia tanto a nivel clínico como experimental, que la gravedad de la depresión no necesariamente depende de la frecuencia de crisis. Incluso existe una hipótesis que propone que la resistencia de la depresión al tratamiento con IRSR en pacientes con epilepsia podría en parte estar mediada por un aumento patológico en la actividad de la IL1- β (Pineda et al., 2012). Dentro de los mecanismos que se han propuesto por los cuales la IL1- β tiene propiedades proconvulsivantes, están la reducción de la re-captación del Glu por las células gliales o una liberación aumentada del Glu (Kanner, 2012).

4.4.5. Alteraciones estructurales y funcionales de estructuras corticales

En modelos animales y en diversos estudios de neuroimagen, incluyendo técnicas funcionales se han detectado alteraciones en numerosas regiones cerebrales comunes a pacientes con depresión y con epilepsia. Las regiones mesolímbicas por ejemplo, están implicadas tanto en los mecanismos que subyacen a la epilepsia, como también en la modulación de la conducta.

En modelos animales de depresión se han detectado alteraciones en estructuras que se sabe implicadas en la ET, como una reducción en el número celular en la región CA3 y una interferencia en la neurogénesis de las células granulares del giro dentado. Por otro lado numerosos estudios en pacientes con depresión han demostrado una reducción en el volumen del hipocampo (Neumeister et al., 2005; McKinnon et al., 2009; MacQueen y Frodl, 2011). Esta pérdida de volumen del hipocampo no sólo, está presente en pacientes con una depresión crónica, sino que también se ha

observado después de un primer episodio depresivo (Cole et al., 2011). Se cree que esta alteración estructural podría estar mediada por un nivel elevado de corticoides, que puede afectar de forma negativa la neurogénesis, causar daño directo a través de excitotoxicidad y alterar la acción de factores tróficos (Campbell y Macqueen, 2004). Sin embargo las alteraciones estructurales en pacientes con depresión no sólo se limitan a las estructuras mesiales, sino que también se han detectado cambios estructurales y funcionales en la región orbitofrontal y el cíngulo anterior (Hayakawa et al., 2013).

Estas alteraciones estructurales también se han analizado en pacientes con epilepsia y depresión. En un estudio realizado por Quiske y cols., (Quiske et al., 2000), encontraron que los pacientes con esclerosis de hipocampo tenían puntuaciones más elevadas en el BDI que aquellos pacientes con una ET sin alteraciones estructurales en el hipocampo. Este hallazgo también ha sido confirmado con técnicas de espectroscopia y RM, en donde se ha encontrado que los niveles disminuidos de N-acetil-aspartato se asociaban de forma linear con los síntomas de depresión en pacientes con ET (Gilliam et al., 2007). En enfermos con ET utilizando técnicas de volumetría y PET también se han encontrado diferencias entre el tamaño y el metabolismo de la amígdala entre pacientes con depresión y controles (Richardson et al., 2007).

Utilizando técnicas de volumetría voxel en pacientes con ET en comparación con controles, se ha encontrado una disminución en el grosor cortical en los lóbulos frontales, el opérculo frontal, la corteza orbitofrontal, la región lateral del lóbulo temporal, el cíngulo y la corteza occipital (Kanner, 2012). Recientemente se ha valorado la implicación de estas alteraciones en pacientes con epilepsia y depresión. Se evaluaron a 53 pacientes con ET y 52 controles, a los que se administró el BDI y se realizaron técnicas volumétricas mediante RM. Las regiones críticas que diferenciaron el grupo de casos del de controles fueron el cíngulo anterior y la corteza orbito-frontal izquierda; estos

hallazgos están en concordancia con lo que se conoce de la neuroanatomía de la depresión en la población general.

También se han realizado numerosos estudios en depresión mayor con PET, en los que se analiza el metabolismo de la glucosa en estado de reposo y aspectos de la neurotransmisión serotoninérgica. De forma resumida las anormalidades en el metabolismo de la glucosa, que se han encontrado en PET, constituyen un complejo patrón en donde ciertas regiones muestran hipometabolismo, la corteza prefrontal, el lóbulo parietal inferior, y el cíngulo; y otras hipermetabolismo como las estructuras límbicas y paralímbicas (Bench et al., 1992; Mayberg, 2003). Lo que sugiere este patrón es que existe una relación compleja entre las estructuras que regulan las emociones y el afecto. En pacientes con epilepsia y depresión, se han detectado diversas regiones con hipometabolismo y la evidencia sugiere que la intensidad de los síntomas depresivos se relaciona con estas áreas de hipometabolismo (Victoroff et al., 1994; Salzberg et al., 2006).

Para investigar el sistema serotoninérgico se han realizado estudios con PET con especial interés sobre los receptores 5-HT_{1A} en pacientes con ET. No todos los estudios han sido consistentes con sus hallazgos, pero lo más característico en estos pacientes es la combinación de una disminución en la expresión de los receptores 5-HT_{1A} y una reducción en la concentración extracelular, predominantemente en regiones límbicas y en los núcleos del rafe medio (Lothe et al., 2008).

Para finalizar, las alteraciones en PET tanto en el metabolismo de la glucosa como en el sistema serotoninérgico en pacientes con ET y depresión, son consistentes con los estudios realizados en pacientes con depresión mayor aislada. Las áreas de hipometabolismo y de disfunción serotoninérgica corresponden con áreas que fisiológicamente regulan el afecto y las emociones (Kanner, 2012). Las diferencias que existen entre una depresión mayor aislada y la comorbilidad

depresión y epilepsia, son difíciles de interpretar fundamentalmente por dos motivos; el primero es que existen hallazgos discordantes en cada uno de los grupos cuando se han estudiado de forma separada y esto no permite que se obtenga una conclusión firme en cuanto si existe un patrón específico en cada condición; y el segundo está relacionado de forma directa con la epilepsia; en donde la atrofia, las crisis epilépticas y los FAE pueden actuar como factores de confusión en la interpretación de los hallazgos del PET.

4.5. Características clínicas de la depresión en pacientes con epilepsia

La depresión en pacientes con epilepsia se clasifica de acuerdo con su relación temporal con las crisis epilépticas. De esta forma los síntomas ocurren previo a tener una crisis epiléptica (periodo pre-ictal), posterior a tener una crisis (periodo post-ictal), durante la crisis (periodo ictal) u ocurrir de forma independiente del evento comicial (periodo interictal). La forma más frecuente de presentación de la depresión en pacientes con epilepsia es durante el periodo interictal (Kanner y Palac, 2000). La depresión interictal se puede manifestar como una depresión mayor, depresión menor, trastorno distímico o trastorno bipolar.

Desde hace mucho tiempo se conoce que la depresión interictal en pacientes con epilepsia presenta rasgos atípicos, que no cumplen con los criterios establecidos por el DSM IV. Si bien esta afirmación es cierta, los criterios DSM también pueden clasificar de forma correcta la depresión en una gran proporción de estos enfermos (Jones et al., 2005a). Si bien otros autores lo habían descrito previamente fue Blumer, (Blumer, 2000) quién por primera vez acuñó el término de trastorno disfórico interictal (TDI) para referirse a las características atípicas de la depresión en pacientes con epilepsia. El TDI hace referencia a un patrón pleomórfico de síntomas, que incluyen síntomas afectivos con una irritabilidad prominente, que se intercala con síntomas eufóricos, ansiedad, miedo; así como alteraciones somáticas (Blumer et al., 2004). Se puede considerar al TDI como una

constelación de 8 síntomas diferentes que se agrupan dentro de tres grandes categorías: síntomas depresivos (ánimo deprimido, anergia, dolor e insomnio), síntomas afectivos (ansiedad y ataques de pánico) y síntomas específicos (irritabilidad paroxística y síntomas eufóricos). Para el diagnóstico de TDI se requiere la presencia de tres de los ocho síntomas. Blumer, estimó que hasta dos tercios de los pacientes con epilepsia refractaria podían presentar un TDI y que la mayoría de pacientes tenía de media 5 síntomas (Blumer et al., 2004).

En un estudio posterior realizado por Kaner y cols., (Kanner et al., 2000) se evaluó de forma consecutiva a 97 pacientes con epilepsia refractaria y se encontró que un 29% de los pacientes cumplían con los criterios de depresión mayor según el DSMIV y un 71% de los pacientes no cumplían estos criterios. Los que no cumplían criterios tenían un cuadro clínico consistente en anhedonia, fatiga, irritabilidad, poca tolerancia a la frustración y labilidad emocional con episodios de llanto (Kanner, 2006). De todos estos síntomas el más frecuente e incapacitante fue la anhedonia, seguida por la irritabilidad y la poca tolerancia a la frustración. Sobre la base de esta evidencia clínica se ha propuesto a la anhedonia como el mejor marcador de depresión en pacientes con epilepsia, porque es independiente de los síntomas derivados de los FAE y de la enfermedad crónica (Kanner, 2006).

4.6. Importancia de diagnosticar la depresión mayor en pacientes con epilepsia

La importancia para los neurólogos del diagnóstico de depresión en pacientes con epilepsia radica en los siguientes cuatro puntos:

Se conoce que la depresión aumenta el riesgo de suicidio, un riesgo que de por sí está aumentado por la propia epilepsia. En un meta análisis que incluyó 11 estudios, se encontró que la tasa de suicidios era 5 veces más alta que en la población general y 25 veces más alta en pacientes

con ET (Harris y Barraclough, 1997). El riesgo de suicidio aumenta al 29,2, cuando la epilepsia concurre con una comorbilidad psiquiátrica (Christensen et al., 2007).

La depresión ejerce un impacto negativo sobre la calidad de vida, incluso cuando se controlan otras variables relacionadas directamente con la epilepsia como son la frecuencia o la severidad de las crisis (Boylan et al., 2004; Canuet et al., 2009; Kwon y Park, 2011). En un estudio prospectivo realizado en una población con epilepsia controlada se encontró que lo que predecía una peor calidad de vida eran los síntomas depresivos (Kwon y Park, 2011). Los pacientes con epilepsia y depresión no solamente tienen una peor calidad de vida, sino que también tienen una peor percepción del estado de salud (Zeber et al., 2007) .

Los síntomas depresivos pueden influir en la evolución de la epilepsia, porque se conoce que los pacientes con epilepsia y depresión son más resistentes y toleran peor los FAE y responden de forma inferior a la cirugía de epilepsia (Kanner, 2008, 2011; Kanner et al., 2009, 2012a). Por ejemplo, en un estudio que incluyó a 780 pacientes con diagnóstico reciente de epilepsia se evaluó qué factores predecían una peor respuesta a los FAE (Hitiris et al., 2007). En este estudio encontraron que los pacientes con historia previa de comorbilidad psiquiátrica en especial depresión; tenían 2 veces menos probabilidades de estar libre de crisis con FAE en comparación con los que no tenían antecedentes psiquiátricos. En cuanto a la cirugía de epilepsia, Kanner y cols. (Kanner et al., 2009) encontraron que los pacientes con antecedentes de depresión tenían 19 veces menos probabilidad de estar libres de auras y 7 veces menos probabilidad de estar libres de crisis incapacitantes que los pacientes sin antecedentes psiquiátricos.

Por último la depresión en epilepsia influye sobre los costes sanitarios; los pacientes no tratados utilizan un número mayor de recursos sanitarios independientemente del tipo, frecuencia o lo reciente de las crisis (Cramer et al., 2004). El número de visitas médicas no sólo era más elevado

en la presencia de síntomas depresivos, sino que también dependía de la severidad de los síntomas, es decir a mayor gravedad de depresión más visitas médicas.

5. Diagnóstico de la depresión en pacientes con epilepsia

La depresión en pacientes con epilepsia es una condición heterogénea, cuyos síntomas se pueden modificar por la epilepsia, las crisis epilépticas y los FAE. Además los síntomas depresivos en la población con epilepsia son atípicos, pleomórficos e intermitentes. Todo esto dificulta en gran medida el reconocimiento y el diagnóstico de la depresión en estos pacientes y es un hecho, que los trastornos afectivos están infradiagnosticados tanto en hospitales terciarios como en atención primaria (Lambert y Robertson, 1999).

Uno de los principales problemas al que se enfrentan los médicos al evaluar a estos pacientes en la clínica diaria es que las entrevistas psiquiátricas estructuradas no son prácticas y consumen mucho tiempo. Por este motivo los médicos deben utilizar escalas auto aplicadas para evaluar la depresión. La mayor dificultad es que gran parte de las escalas diagnósticas que se utilizan han sido diseñadas para evaluar depresión mayor en población normal y no en población con epilepsia. Estas escalas pueden sobreestimar la presencia de depresión mayor, ya que no distinguen entre los síntomas físicos y cognitivos derivados de la epilepsia y de los FAE. Por ejemplo la falta de concentración, los trastornos del sueño y la fatiga pueden ser reacciones adversas de los FAE o síntomas somáticos relacionados con la depresión. Por otro lado las entrevistas estructuradas psiquiátricas como la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) o Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos Mentales del Manual Diagnóstico y Estadística (SCID) que están basadas en criterios diagnósticos DSM IV, no son capaces de detectar síntomas atípicos de la depresión en epilepsia y resultan poco sensibles en esta población.

Hay varios trabajos que demuestran que las escalas que se utilizan habitualmente en personas sin epilepsia no son totalmente adecuadas en la población con epilepsia. En este sentido, (Jones et al., 2005b), compararon la validez del BDI y la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos de los Estados Unidos (CES-D), dos instrumentos de cribado, frente a la MINI para la valoración de depresión en paciente con epilepsia. Tanto el BDI como el CES-D tenían buenas propiedades psicométricas, pero en comparación a la población general el punto de corte en enfermos con epilepsia para el BDI era ligeramente mayor (11) y para el CES-D algo menor (14). Cuando se utiliza como referencia el MINI para determinar el punto de corte la sensibilidad (S) del CES-D disminuye ligeramente, mientras la especificidad (E) se mantiene igual. En el caso del BDI la S aumenta un 4% y la E disminuye un 10%.

Otro error frecuente a la hora de evaluar la depresión en la población con epilepsia, es que se utilizan para el diagnóstico, escalas que han sido diseñadas para evaluar los síntomas depresivos como la gravedad de la depresión (Wiglusz et al., 2012). No obstante escalas como el BDI y CES-D muestran una buena concordancia con entrevistas psiquiátricas estructuradas como la MINI o el SCID, por lo tanto se pueden utilizar como instrumentos de cribado de depresión (Jones et al., 2005b).

Un punto a tener en cuenta al analizar los trabajos que evalúan la comorbilidad entre depresión y epilepsia es que con frecuencia basan el diagnóstico de depresión en pruebas de cribado. Los investigadores que apoyan el uso exclusivo de instrumentos de cribado, argumentan que al tener estas pruebas una alta S y E son suficientes para tener un diagnóstico certero de depresión mayor. No obstante la recomendación es que el uso de cualquier instrumento de cribado debería estar seguido siempre de una entrevista psiquiátrica que confirme el diagnóstico de depresión mayor. Por tanto, se considera que la utilización exclusivamente de estos cuestionarios de

cribado sería insuficiente y un error metodológico a la hora de estudiar a estos pacientes (Wiglusz et al., 2012).

Una recomendación para abordar la depresión en pacientes con epilepsia es administrar a los pacientes una escala como el BDI o el CES-D con los puntos de cortes sugeridos para esta población junto con el modulo de trastornos afectivos del MINI (Jones et al., 2005b). De esa forma se combina de una forma eficiente escalas auto aplicadas y una entrevista psiquiátrica para identificar pacientes con depresión mayor.

5.1. BDI

Hace aproximadamente 50 años se creó la primera versión del BDI, en este periodo de tiempo se ha convertido en uno de los test psicológicos más utilizados para evaluar la depresión tanto en la práctica clínica como en investigación. En numerosos estudios el BDI ha proporcionado evidencia de su fiabilidad y validez en diferentes poblaciones y grupos culturales. La primera versión de 1961 fue seguida por una segunda versión publicada en 1996; esta segunda versión es la que se utiliza en la actualidad por ser consistente con los criterios DSM IV para la depresión mayor (Beck et al., 1961, 1996).

Este instrumento está constituido por 21 ítems de los cuales 15 hacen referencia a síntomas psicológico-cognitivos y 6 evalúan síntomas somáticos (*anexo 1*). Para cada uno de los ítems existen un conjunto de cuatro alternativas ordenadas de menor a mayor gravedad; cada ítem se valora de 0-3 puntos, la puntuación total se obtiene tras sumar cada ítem y el rango de la puntuación obtenida varía entre 0-63 puntos. Los puntos de corte aceptados para graduar la intensidad de los síntomas depresivos son los siguientes: no depresión 0-9 puntos; depresión leve 10-18 puntos, depresión moderada 19-29 puntos y depresión grave > 30 puntos (Beck et al., 1988). A efectos de

cribado en la población general el punto de corte ha sido establecido en 13 puntos (Lasa et al., 2000). El punto de corte varía según la población que se esté estudiando, y dado que el BDI contiene síntomas somáticos, en población con patología médica crónica el punto de corte suele ser más alto para evitar falsos positivos (FP). En el caso de los paciente con epilepsia el punto de corte sugerido en su versión en inglés es ligeramente mayor siendo de 11 (Jones et al., 2005b).

La validación al castellano de la segunda versión del BDI fue realizada en 2003 en estudiantes universitarios (Sanz et al., 2003a) y en población general (Sanz et al., 2003b) y en 2005 en pacientes con patología psiquiátrica (Sanz, 2005). La versión en castellano del BDI en las tres poblaciones obtuvo buenas propiedades psicométricas.

El BDI identifica y mide la gravedad de síntomas y síndromes depresivos, pero no es un instrumento diagnóstico. Fue diseñado principalmente como un instrumento de evaluación de la gravedad de la depresión en pacientes adultos y adolescentes con diagnóstico psiquiátrico. Si bien el BDI en un inicio fue desarrollado para una población psiquiátrica, se ha utilizado en poblaciones muy diversas entre las cuales se incluyen los pacientes con epilepsia. Sin embargo, este instrumento contiene síntomas somáticos y cognitivos que fácilmente se pueden confundir con síntomas relacionados con los FAE o con la epilepsia, lo que puede generar FP. Por este motivo se ha cuestionado su uso en pacientes con epilepsia. El BDI en población con epilepsia ha sido validado en la versión en inglés con un punto de corte mayor al de la población general y en la versión en portugués de Brasil con un punto de corte de 16, mayor a lo sugerido por la versión en inglés (Jones et al., 2005b; Oliveira et al., 2011). El BDI no ha sido validado en población española con epilepsia, por lo que no se ha determinado cuál es el punto de corte óptimo y usualmente se utiliza la puntuación sugerida para la población general.

Por otra parte el BDI es consistente con criterios DSM-IV y teniendo en consideración que

una gran proporción de enfermos con epilepsia no cumplen estos criterios, se ha sugerido que no es un instrumento sensible en esta población (Wiegartz et al., 1999; Kanner, 2003a).

5.2. Inventario de Depresión en Trastorno Neurológicos en pacientes con epilepsia (NDDI-E)

Para solventar los problemas de diagnóstico, Gilliam y cols., (Gilliam et al., 2006) crearon el NDDI-E un cuestionario para la detección rápida de la depresión, específicamente diseñado para pacientes con epilepsia. Para desarrollar este instrumento se formó un equipo multidisciplinario compuesto por dos neurólogos, un psiquiatra, un neuropsicólogo y una médico con experiencia tanto en psiquiatría como en neurología. Para la creación de la escala se solicitó a cada uno de los investigadores que aportaran ítems que pudiesen identificar los síntomas depresivos en la población con epilepsia. Las frases propuestas tenían que contener síntomas no relacionados con reacciones adversas de FAE o síntomas cognitivos que fuesen consecuencia de la epilepsia. El instrumento inicial estaba compuesto de 46 ítems únicos. Mediante un análisis de función discriminante se seleccionó el grupo de ítems que de la forma más eficiente y acertada podía clasificar como presencia o ausencia de depresión mayor de acuerdo con los criterios del MINI. Finalmente se seleccionó un modelo que contenía 6 ítems de clasificar la depresión de la forma más óptima y son los que se exponen a continuación:

Tabla 3: Ítems versión original en inglés del NDDI-E

Everything is a struggle
Nothing I do is right
Feel Guilty
I'd be better off dead
Frustrated
Difficulty finding pleasure

Estos ítems se presentan como afirmaciones en las que los sujetos expresan la frecuencia con la que padecen cada uno de ellos. Las seis preguntas están construidas en base a una escala aditiva tipo Likert; de tal forma que para cada uno de los ítems existen cuatro posibles respuestas: siempre o casi siempre que equivale a 4 puntos, a veces que equivale a 3 puntos, casi nunca que equivale a 2 puntos y nunca que equivale a 1 punto. La puntuación final del NDDI-E se obtiene sumando los valores obtenidos respecto a cada frase, con una máxima puntuación de 24 y una mínima de 6.

En el estudio de validación del NDDI-E, participaron 5 centros de los Estados Unidos, que incluyeron de forma consecutiva a 205 sujetos con diagnóstico de epilepsia según criterios de la ILAE; la depresión mayor se evaluó con el NDDI-E y la SCID. Como ayuda suplementaria para determinar la validez de constructo del NDDI-E, se administraron dos cuestionarios de cribado de depresión que previamente habían sido validados en pacientes con depresión y epilepsia, el BDI y el CES-D. Para valorar la confiabilidad del NDDI-E se administró el cuestionario en dos ocasiones, una basal y otra a los 15 días.

Uno de los puntos más importantes en la creación del NDDI-E es que los ítems no debían contener síntomas que pudiesen estar relacionados con RAM de los FAE. Para evitar la posible confusión que podía generar la presencia de RAM en la valoración de la depresión, a los pacientes también se les administró el perfil de reacciones adversas (PRA). El PRA es un instrumento validado que contiene 19 ítems con las reacciones adversas más frecuentes de los FAE. Este cuestionario está construido también según una escala tipo Likert, en la que cada una de las reacciones adversas se puntúa según su frecuencia del 1 a 4, siendo el 4 la puntuación más alta en cuanto a frecuencia. El equipo de investigadores utilizó un análisis mediante regresión logística para determinar si los RAM de los FAE podían generar confusión en la evaluación de la depresión con el NDDI-E. Para proporcionar datos adicionales acerca de en qué medida el NDDI-E podía estar influido por la percepción subjetiva de RAM, se relacionó al NDDI-E y al PRA de forma independiente con el inventario de calidad de vida de epilepsia 89 (QOLIE 89); que valora el estado subjetivo de salud.

Según criterios MINI un 17% (35 pacientes) cumplían criterios de depresión mayor, un 4% (9 pacientes) cumplían criterios de distimia y un 15% (30 pacientes) habían tenido pensamientos suicidas recientemente.

Las propiedades psicométricas obtenidas para el NDDI-E fueron satisfactorias. El alfa de Cronbach para el modelo de 6 ítems fue de 0,85 y la correlación ítem a ítem no fue mayor de 0,7. El coeficiente de correlación de Spearman entre el NDDI-E y el BDI fue de 0,78 y entre el NDDI-E y el CES-D fue de 0,77. La confiabilidad test-retest utilizando la correlación de Spearman fue de 0,78 para las dos evaluaciones realizadas con el NDDI-E. El área bajo la curva (AUC) de característica operativa del receptor (ROC) fue de 0,94 (95% IC 0,90-0,98). La depresión se consideró presente con una puntuación de corte superior a 15; con este punto de corte se obtuvo una E del 90%, una S

del 81%, un valor predictivo positivo (VPP) de 0,62 y un valor predictivo negativo (VPN) de 0,96.

La puntuación total del NDDI-E predecía un peor estado de salud en el QOLIE 89 independientemente de las RAM. Sin embargo el PRA también se asoció con el estado de salud. Más del 70% de la varianza de las puntuaciones del QOLIE-89 se explican por el NDDI-E y las puntuaciones negativas en el PRA. Estos resultados apoyan estudios anteriores en donde la presencia de depresión mayor se relaciona con la calidad de vida.

Se realizó una muestra de verificación en una cohorte independiente que incluyó a 229 pacientes con epilepsia que habían sido incluidos en dos estudios posteriores de depresión en epilepsia. En esta cohorte 71 pacientes cumplieron criterios MINI para el diagnóstico de depresión mayor. El análisis ROC del NDDI-E mostró un área bajo la curva de 0,77 (95% CI 0,70 -0,83). En esta muestra el punto de corte de 15 tuvo una S del 73%, una E del 72%, un VPP del 53% y un VPN del 86% para predecir la depresión mayor.

Los autores concluyeron que el NDDI-E constituye un instrumento de cribado fiable y rápido para detectar depresión mayor en pacientes con epilepsia. La intención del NDDI-E es poder ayudar a identificar de mejor manera a los pacientes con epilepsia y depresión, pero no reemplaza el juicio clínico. El cribado sistemático con instrumentos apropiados aumenta la S para el diagnóstico de depresión mayor, sin comprometer la E de la prueba. Esto es especialmente útil en la práctica clínica diaria, en donde el uso de instrumentos con una E adecuada en un punto de corte que produce una alta S puede mantener un mínimo el diagnóstico de FP y de falsos negativos.

Una característica importante que diferencia al NDDI-E de otros cuestionarios utilizados para valorar depresión en pacientes con epilepsia, es que los otros estudios no han medido en qué medida las RAM podían interferir en el diagnóstico de depresión mayor. Sin embargo el NDDI-E

por la forma en la que fue desarrollado, teniendo en cuenta los posibles efectos de confusión, que podían aportar los síntomas derivados de las RAM y de la epilepsia, tiene un menor número de FP y por lo tanto valora sólo aquellos síntomas derivados de la depresión.

6. Necesidad de Validar el NDDI-E al castellano

La depresión mayor es un trastorno frecuente que tiene efectos negativos sobre la evolución, la terapéutica y el pronóstico de los pacientes con epilepsia. Además provoca incapacidad funcional y psicosocial; contribuye a una peor percepción en el estado de salud y es un importante factor de riesgo de suicidio (Cole, 2006). La suma de todos estos motivos hacen que el diagnóstico en estos pacientes sea prioritario, sobretodo porque se disponen de tratamientos efectivos y se puede realizar una manejo más idóneo de los FAE teniendo en cuenta esta indicación. Lo que se traduce en un mejor abordaje de estos pacientes e incluso se puede incidir sobre el pronóstico.

El diagnóstico de depresión mayor en pacientes con epilepsia es difícil, ya que estos pacientes presentan síntomas distintos a los de la población general, para la cuál están diseñados los criterios diagnósticos y la mayoría de escalas. Así mismo, el reconocimiento de la sintomatología depresiva es complicado debido al efecto de la enfermedad primaria sobre el estado de ánimo y la cognición, y debido a los efectos adversos de los FAE, algunos de los cuales pueden imitar los síntomas depresivos.

A pesar de las características especiales de la depresión mayor en pacientes con epilepsia, la aproximación diagnóstica se realiza con instrumentos que no evalúan la sintomatología depresiva de forma completa y con la suficiente S y E ; al no estar específicamente diseñados para este tipo de pacientes. De todas las escalas disponibles la única representativa de la población con epilepsia es el NDDI-E, porque se desarrolló teniendo en consideración las peculiaridades de la depresión mayor

en estos pacientes. En castellano ninguna escala de depresión mayor ha sido validada para pacientes con epilepsia, por lo que existe la necesidad de disponer de un instrumento validado en nuestro idioma. Basados en el análisis teórico y en la necesidad de poder realizar un diagnóstico, se eligió adaptar y validar el NDDI-E por ser la herramienta más específica para medir la depresión mayor en epilepsia.

II. Hipótesis y Objetivos

1. Planteamiento e Hipótesis

Numerosos estudios en los últimos años han demostrado que existe una relación bidireccional entre la depresión y la epilepsia, que va más allá de factores psicológicos o farmacológicos. Esta nueva perspectiva ha hecho que se valoren las características epidemiológicas y se cuantifique el impacto que ejerce la depresión sobre la calidad de vida, las variables económicas e incluso sobre la evolución de la epilepsia. A pesar de que la depresión es la comorbilidad más frecuente en pacientes con epilepsia y que se conoce el efecto negativo que ejerce en diferentes variables, es un trastorno que está infradiagnosticado e infratratado. Las causas de este infradiagnóstico, pueden deberse a que la depresión en estos pacientes presenta características atípicas que no cumplen los criterios del DSM IV, a la falta de escalas adecuadas para valorar la patología psiquiátrica en pacientes con epilepsia, y a la dificultad de detección de estos problemas afectivos en la consulta.

El mejor conocimiento en cuanto a las características clínicas de la depresión ha llevado a la creación de una nueva escala más acorde con la población con epilepsia, el NDDI-E. El NDDI-E es el primero y único instrumento específicamente diseñado para valorar depresión en pacientes con epilepsia y su mayor ventaja en comparación con otros instrumentos tradicionalmente utilizados es la ausencia de relación entre el resultado de este instrumento y los efectos adversos de los FAE o síntomas cognitivos relacionados con la epilepsia. Otras ventajas del NDDI-E son, que es un instrumento sencillo de utilizar y que se administra en poco tiempo. Además los estudios de fiabilidad y validez hacen de ella una buena herramienta para el estudio de depresión mayor en epilepsia.

Tras analizar los datos de la literatura en relación a la importancia de la prevalencia de la

depresión en epilepsia, y su diagnóstico, en especial el inventario NDDI-E, y la necesidad de disponer de esta herramienta en castellano, nos hemos planteado las siguientes hipótesis y objetivos.

- 1) La versión en castellano del NDDI-E, traducida y validada de la original en inglés es una herramienta útil para el diagnóstico de depresión mayor en pacientes con epilepsia.
- 2) El NDDI-E presenta una estructura interna con una solución unifactorial, ya que lo que se pretende medir es el constructo “depresión”.
- 3) Se espera encontrar que la versión en castellano del NDDI-E en la muestra de pacientes con epilepsia presenta índices adecuados y similares a la versión original y versiones en otros idiomas en relación con la fiabilidad de la consistencia interna, el coeficiente de estabilidad y con la validez concurrente.
- 4) Los pacientes con epilepsia y depresión de la muestra a estudio están infratratados.

Para poder comprobar esta hipótesis, nos hemos planteado los siguientes objetivos.

- 1) Obtener una versión en castellano del NDDI-E adaptada a la población española.
- 2) Comprobar los índices de validez de criterio o de rendimiento diagnóstico del NDDI-E respecto al criterio de referencia del diagnóstico de trastorno depresivo realizado por la MINI en una población española con epilepsia.
- 3) Definir el punto de corte más adecuado para la población española con epilepsia y compararlo con los puntos de corte de la versión original y de otras validaciones idiomáticas del NDDI-E.
- 4) Valorar qué porcentaje de pacientes con epilepsia y depresión estaban recibiendo un

tratamiento adecuado con antidepresivos.

- 5) Examinar la consistencia interna y la fiabilidad de la versión adaptada en castellano del NDDI-E.
- 6) Determinar a través del análisis exploratorio la estructura interna del NDDI-E.
- 7) Analizar la influencia de factores externos sobre la depresión mayor en pacientes con epilepsia.
- 8) Comparar las características clínicas de los sujetos con depresión mayor con el grupo de pacientes sin depresión.

III. Materiales y Métodos

1. Sujetos

1.1. Participantes

El Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, es un centro público de atención especializada, que cubre la asistencia sanitaria de la población perteneciente al área 7 de Madrid, en la que se incluyen los distritos de Chamberí, Carabanchel y la Latina. El servicio de Neurología del Hospital Clínico San Carlos de Madrid está organizado en unidades de atención especializada entre las cuáles se incluye la Unidad de Epilepsia. A su vez la unidad está compuesta por las consultas monográficas de epilepsia y la unidad de monitorización de video electroencefalografía. La Unidad de Epilepsia del Hospital Clínico San Carlos atiende anualmente a aproximadamente 4700 pacientes con epilepsia .

Se seleccionaron un total de 121 pacientes con diagnóstico de epilepsia que acudieron de forma consecutiva a la consulta monográfica de la Unidad de Epilepsia del Hospital Universitario Clínico San Carlos. La participación de estos sujetos fue voluntaria y no remunerada. Previo a ser incluidos, todos los pacientes firmaron el consentimiento informado (*anexo 2*).

2. Instrumentos de medida

2.1. La MINI

La MINI es la herramienta de cribado más ampliamente utilizada para el estudio de trastornos psiquiátricos. Es una entrevista altamente estructurada que explora los 17 trastornos psiquiátricos de acuerdo con los criterios del DSM-IV y también es compatible con la Clasificación Internacional de Trastornos Mentales. Fue elaborada por Lecrubier y Sheehan en los años 1992, 1994 y 1998 (Sheehan et al., 1998) (*anexo 3*). El idioma original es inglés/francés; está traducida en

33 idiomas incluyendo el español. Es una entrevista breve que se utiliza tanto en investigación como en la práctica clínica diaria; ya que permite evaluar de un modo estandarizado los trastornos psiquiátricos, su duración y su evolución.

La MINI está organizada en módulos independiente identificados por letras; cada módulo corresponde con una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo se presentan una o varias preguntas filtro correspondientes a los criterios principales del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos. Las preguntas están formuladas de forma dicotómica con respuestas de Si/No. Es un instrumento heteroaplicado en el que se tarda entre 15-20 minutos el aplicarlo, tiene buena aceptación por los pacientes y se puede incorporar fácilmente a las entrevistas clínicas habituales.

En su uso clínico no siempre es necesario aplicarla entera, en nuestro estudio se utilizó el modulo de A que corresponde a depresión mayor, el modulo B de distimia y el modulo C de riesgo de suicidio.

El modulo de riesgo de suicidio está constituido por seis preguntas: cinco de ellas valoran el riesgo de suicidio actual y una pregunta valorará intentos autolíticos pasados. Las preguntas se puntúan de acuerdo con la gravedad de la idea auto-lítica y se considera de riesgo bajo de 1-5 puntos, riesgo moderado de 6-9 puntos y riesgo elevado mayor o igual a 10.

2.2. Inventario NDDI-E

El Inventario NDDI-E es el instrumento a traducir y validar en nuestro trabajo. Es un cuestionario diseñado específicamente para población con epilepsia como método de cribado rápido de depresión mayor. El NDDI-E está constituido por seis ítems con cuatro posibles alternativas de respuesta. La depresión se considera presente con una puntuación de corte superior a 15; la puntuación mínima y máxima se encuentra entre 6 y 24 puntos. Las propiedades psicométricas del

NDDI-E de la versión en inglés fueron detalladas previamente.

3. Diseño del estudio

El procedimiento de validación al castellano del NDDI-E se compuso de 5 fases que son las que se detallan a continuación:

3.1. Obtención de la versión original

Se validó la versión en inglés del NDDI-E, que es el idioma original en el que se construyó la escala, de la cuál solo existe una única versión. Se obtuvo la autorización escrita del Dr. A.M. Kanner, uno de los coautores originales y que tiene los derechos de autor del NDDI-E para su traducción.

3.2. Traducción al castellano

El primer objetivo en el proceso de traducción de un instrumento consiste en asegurar la similitud lingüística entre las diferentes versiones del mismo. Por este motivo la adaptación del NDDI-E al castellano se llevó a cabo mediante la técnica de Brislin (Brislin, 1970) para la traducción de cuestionarios a otro idioma. La traducción se realizó con la participación de 4 traductores bilingües, nativos y que no estaban familiarizados con el instrumento a validar. La lengua materna de los traductores era el castellano, el mismo idioma de la población diana. Para conseguir una equivalencia entre las dos versiones del NDDI-E se solicitó a los traductores que no sólo realizarán una traducción lingüística, si no que también realizarán una traducción semántica de los ítems con un lenguaje comprensible para la población española media, de tal forma que los enumerados representados en el instrumento tuvieran el mismo significado entre los dos idiomas.

Primero se realizaron dos traducciones directas del inglés al español de forma independiente por dos traductores con dominio en ambos idiomas, con lo que se obtuvieron dos versiones en

castellano. Partiendo de estas dos primeras versiones, otros dos traductores de características similares a los que realizaron la primera traducción, tradujeron de forma inversa el NDDI-E del castellano al inglés. Posteriormente, las 4 traducciones fueron comparadas entre sí y sometidas a discusión buscando diferencias o incongruencias en las palabras, expresiones y conceptos que lo componen hasta obtener una versión en español consensuada del test.

Finalmente, para conseguir una equivalencia está primera versión consensuada se cotejó con la versión original examinando para detectar las posibles diferencias o discrepancias en cuanto al significado entre ambas versiones. La bondad de la traducción se juzgó en función del grado de coincidencia con la versión original.

Una vez elegido un cuestionario preliminar se remitió al Dr. A Kanner para que estableciera sugerencias, buscando la mayor correlación con la versión en inglés, y valorando su experiencia en la aplicación de la herramienta en estos pacientes. Sus sugerencias fueron valoradas por la investigadora, y tras cotejar con las 2 versiones preliminares, se estableció la versión final que se preparó para la validación. La comprensibilidad y aplicabilidad de está primera traducción al castellano del NDDI-E se evaluó en un estudio piloto

3.3. Prueba Piloto

La prueba piloto consiste en aplicar la nueva versión a una muestra de individuos lo más representativos posibles de la población en la que se va a emplear el instrumento. La primera versión traducida del NDDI-E se probó en 20 pacientes con diagnóstico de epilepsia que cumplían los mismos criterios de inclusión y exclusión que la muestra a estudio. Se informó a los participantes del procedimiento que se iba a realizar y firmaron un consentimiento informado. El estudio piloto se utilizó para valorar la comprensión de los ítems de la escala e identificar la posible existencia de discrepancias que podían ser debidas al proceso de traducción. En caso de existir ambigüedad o incomprensión de alguno de los ítems, estos se podían modificar para obtener la versión final del

instrumento. Además, durante esta fase se evaluó la practicidad del instrumento, la facilidad de puntuación y el tiempo necesario para completarlo.

3.4. Fase de Validación del NDDI-E

La segunda fase del estudio se diseñó para comprobar que la versión en español del NDDI-E cumple con dos de las características esenciales para determinar la precisión de un instrumento de medida de la salud: la validez y la consistencia interna.

Durante esta fase todos los pacientes fueron evaluados con el modulo A de la MINI y la versión traducida al español del NDDI-E. Con la MINI se valoró, asimismo, tanto distimia como el riesgo de suicidio. La MINI versión en español 5.0.0 se utilizó como estándar de oro para el diagnóstico de depresión mayor en nuestro estudio.

Tanto el MINI como el NDDI-E fueron administradas por la investigadora principal, a 121 pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los exclusión

Criterios de inclusión:

- Edad igual o mayor que 18 años.
- Diagnóstico actual de epilepsia según criterios ILAE, que requería del uso de FAE.
- Pacientes capaces de dar su consentimiento informado.
- Capacidad para comprender los cuestionarios.
- Sin enfermedades sistémicas graves y estado médico estable durante los 3 meses previos antes de la inclusión en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Con diagnóstico pasado de epilepsia y que en el momento actual no estén tomando

F AE.

- Existencia constatada o sospecha alta de eventos paroxísticos de origen no epiléptico.
- Con retraso mental (Coeficiente intelectual < 70)
- Con cualquier comorbilidad médica o psiquiátrica clínicamente significativa.
- Incapaces de realizar o comprender los cuestionarios del estudio o el consentimiento informado.

3.5. Fase de Fiabilidad del NDDI-E

Un subgrupo compuesto por 40 pacientes se citó en menos de 15 días para realizar un re-test del NDDI-E. Esta fase se utilizó para medir la consistencia de las respuestas obtenidas con el instrumento en las dos ocasiones bajo condiciones similares.

3.6. Estudio descriptivo

Todos los pacientes fueron evaluados con una entrevista médica estructurada en la que se obtuvieron los datos demográficos, antecedentes patológicos personales e historia de la epilepsia. Dentro de la historia de epilepsia se recogieron datos de la etiología, tipo de crisis, predominio horario, tiempo de evolución y terapia farmacológica incluyendo FAE y el uso de antidepresivos. Además se realizó una exploración física y neurológica completa. En todos los participantes se revisó la historia clínica previa, la resonancia magnética (RM) con protocolo de epilepsia y un electroencefalograma basal.

Con estas variables demográficas y clínicas se realizó un subestudio, donde se determinó si existían diferencias significativas entre el grupo de pacientes con epilepsia y depresión definida por la MINI en comparación con los pacientes con epilepsia y sin depresión. Así mismo, se utilizaron

este conjunto de variables independientes para establecer la relación que existía entre estos factores y la herramienta a validar: el NDDI-E.

4. Análisis estadístico

Se creó una base con todos los datos para el análisis de los mismos. Para el análisis estadístico se utilizó el Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ (dos colas).

4.1. Análisis descriptivo

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y desviación estándar (\pm DE). Las variables cuantitativas que muestran la distribución asimétrica se resumen por medio de su rango intercuartílico (RIC). La asociación entre variables cualitativas se evaluó por el ensayo χ^2 o la prueba exacta de Fisher, en el caso de que m s del 25% de la esperada fuera menor que 5. Para las variables cuantitativas, las medidas fueron comparadas mediante la t de Student o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney si las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal.

Se analizaron las características de aceptabilidad del NDDI-E a través de una batería de pruebas basada en el proceso de respuesta. Además, se estudió la capacidad de discriminación de los ítems del cuestionario a través del cálculo del índice de discriminación (ID), que es una propiedad psicométrica que evalúa si un ítem es capaz de diferenciar adecuadamente a los sujetos con diferentes grados en la característica que evalúa la prueba. Se obtiene a partir de la puntuación total del instrumento a través de lo cual se establecen tres grupos de sujetos: de baja (<10), media y alta (>15) puntuación; y se comparan las medias de puntuación en cada ítem entre los sujetos de los dos grupos extremos. Un ítem presentará un ID bueno si el número de personas que responden

correcta o favorablemente al ítem es mayor en el grupo de alta puntuación que en el grupo de baja puntuación.

4.2. Pruebas de validez

La validez es la eficacia con la que un instrumento mide el constructo que se desea medir, es decir aquello para lo que ha sido diseñado. Los métodos por los cuales se determina la validez incluyen: la validez de contenido, la validez de criterio y la validez de constructo. Es un proceso unitario en el cual lo que se valida no es la prueba, sino las inferencias hechas a partir de las puntuaciones del instrumento. Por lo tanto la validez no sólo va a depender del instrumento, sino también de los usuarios.

4.2.1. Validez de contenido

Evalúa si los diferentes ítems incluidos en un instrumento son adecuados para medir todos los dominios del concepto que se pretende medir. Consiste en que un comité de expertos de forma lógica y racional determina si los ítems de un instrumento son relevantes. La validez de contenido es un análisis que se realiza durante el diseño de la escala, en el caso de una validación en otro idioma si los conceptos se mantienen igual no está indicado realizar este tipo de validación.

4.2.2. Validez de criterio

Establece la validez de un instrumento comparándolo con algún criterio externo de referencia (Carvajal et al., 2011). Cuando se correlaciona con otro instrumento con validez reconocida (estándar de oro) que mide el mismo rasgo, al mismo tiempo y en los mismos sujetos se llama validez concurrente. En este estudio se utilizó como estándar de oro para diagnóstico de depresión mayor la MINI. Para clasificar correctamente al paciente en categorías tener o no tener sintomatología depresiva se realizó un análisis de curva característica operativa del receptor (ROC). La curva ROC nos proporciona una representación global de la exactitud diagnóstica del test. En

función de las coordenadas de la curva ROC se calcularon la S y E junto a sus intervalos de confianza al 95% para cada uno de los puntos de corte. El área bajo la curva (AUC) refleja la bondad o la capacidad del test para discriminar pacientes con y sin depresión a lo largo de todo el rango de puntos de corte posibles. El rango de valores del AUC está comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa una discriminación perfecta y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica. Para interpretar las curvas ROC se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC: baja si está entre 0.50 y 0.70; moderada si está entre 0.70 y 0.90; y alta si es superior a 0.90.

4.2.3. Validez del constructo

Es la principal de todos los tipos de validez; ya que es el concepto unificador que integra las consideraciones de validez de contenido y de criterio en un marco común para probar la relación del instrumento con la teoría y los conceptos que pretende medir (Moscoso et al., 2000). Un método para explorar la validez de constructo de un instrumento de medida es a través del análisis factorial exploratorio (AFE). Lo que se pretende con esta técnica es simplificar la información que nos proporciona una matriz de correlaciones con el objeto de hacerla más fácilmente interpretable; es decir, reducir un número de variables a otro menor número perdiendo la menor cantidad de información posible. Se posibilita de esta manera la identificación de una serie de dimensiones o factores teóricos subyacentes (“constructos”) no observados directamente.

Previo a realizar el análisis factorial, se estudiaron las interrelaciones lineales entre las variables mediante la prueba de esfericidad de Bartlett y el índice de adecuación muestral de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO). El test de esfericidad de Bartlett permite evaluar la hipótesis nula que afirma que las variables no están correlacionadas, si los resultados obtenidos de dicha comparación resultan significativos, se rechaza la hipótesis nula y se considera que las variables están lo suficientemente intercorrelacionadas para realizar el AFE (Pérez y Medrano, 2010). Por otra parte

KMO calcula la relación entre los 6 ítems y su lógica es que si las variables comparten factores comunes, los coeficientes de correlación parcial deben ser pequeños y por ende los valores de la diagonal de la matriz deben ser elevados (Pérez y Medrano, 2010). KMO se interpreta como una proporción y sus valores oscilan entre 0 y 1; de tal forma que si la KMO es mayor o igual a 0,75 la idea de realizar un análisis factorial es buena, si el valor está entre 0,75-0,50 la idea es aceptable y si KMO es menor a 0,5 la idea es inaceptable.

Para finalizar se realizó el gráfico de sedimentación, que muestra el valor propio de cada uno de los componentes. Aquéllos componentes con valores propios superiores o cercanos a la unidad se estudiarán con detenimiento. Se obtuvo la matriz de componentes calculada mediante rotación oblicua.

4.3. Pruebas de Fiabilidad

La fiabilidad es la propiedad que designa la precisión, la consistencia y la estabilidad de los resultados que se obtienen a lo largo de sucesivos procesos de medición con un mismo instrumento. Hace referencia al hecho de medir una variable de forma constante o lo que es lo mismo a la ausencia de errores. Un instrumento es fiable cuando los resultados son comparables en situaciones similares.

4.3.1. Consistencia interna

La consistencia interna es el método más utilizado para medir la fiabilidad de un instrumento. Es una medida basada en las correlaciones existentes entre los distintos ítems que valora la magnitud en que cada ítem mide el mismo constructo. Si los ítems que componen un instrumento miden el mismo constructo deben mostrar una alta correlación; es decir los ítems deben mostrar un alto grado de homogeneidad.

Dado que el NDDI-E está conformado por ítems con respuestas tipo Likert la consistencia

interna se determinó mediante el coeficiente alfa de Cronbach. También se calculó el alfa de Cronbach después de que cada uno de los ítems fuera retirado para valorar el efecto del ítem sobre el valor global del coeficiente de la escala. El rango del alfa de Cronbach oscila de 0 a 1; se considera aceptable una puntuación de 0,70 o superior y menor o igual a 0,90. Este coeficiente mide la fiabilidad del test en función de: el número de ítems y la proporción de varianza total de la prueba debida a la covarianza entre sus partes. La principal ventaja que ofrece este método es que requiere de una sola administración del instrumento y que el resultados es sencillo de computar e interpretar.

Finalmente se calculó el coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre cada uno de los ítems y la puntuación total. Para corregir el efecto de que el ítem analizado forme parte de la puntuación total de la escala se obtuvo el coeficiente de correlación ítem-total corregido, a partir de la suma de todos los ítems de la escala analizada menos el ítem evaluado.

4.4. Coeficiente de estabilidad

La estabilidad mide la consistencia de las respuestas obtenidas en repetidas ocasiones en una misma muestra de sujetos bajo las mismas condiciones. Se calcula administrando el test a una misma muestra de sujetos en dos momentos temporales distintos y se correlacionan ambas medidas.

4.4.1. Fiabilidad test-retest

El coeficiente de test-retest se evaluó en 40 pacientes, se administro el NDDI-E con un intervalo de 2 semanas entre el test y el re-test. Se calculó el coeficiente de estabilidad mediante el test de correlación de Pearson, el coeficiente de correlación intraclass (CCI), la comparación de medias apareadas mediante el test t- de Student para muestras relacionadas, el índice kappa, el porcentaje de acuerdo absoluto (pares concordantes) y el método de Blant y Altman.

El CCI se define como la proporción de variabilidad total que se debe a la variabilidad de los sujetos. El CCI es una proporción, cuyos valores pueden oscilar entre 0 y 1; en donde un CCI de

1 corresponde a la máxima concordancia posible y un CCI de 0 se obtiene cuando la concordancia es igual a la que se esperaría que ocurriera sólo por azar. La interpretación es bastante subjetiva pero de forma general, se considera que valores por debajo de 0,4 indican baja fiabilidad; cuando se encuentran entre 0,4 y 0,75 una fiabilidad entre regular y buena; y valores superiores a 0,75 se refieren a una fiabilidad excelente (Cortés-Reyes et al., 2010).

El método de Bland y Altman consiste en representar gráficamente, en un diagrama de dispersión, la media de las dos mediciones, como la mejor estimación del verdadero valor, frente a la diferencia absoluta entre los dos valores.

4.5. Estudio analítico sobre la influencia de factores asociados al NDDI-E

Se valoró la relación que existe entre la puntuación total del NDDI-E como variable continua y el resto de variables mediante un análisis univariado. Para la comparación de medias entre variables con dos grupos se utilizó el test de la t de Student, y para variables de más de dos grupos el análisis de varianza de un factor (ANOVA).

Las variables que presentaron en el análisis univariado una $p \leq 0,05$ fueron analizadas con un modelo de regresión lineal múltiple. Para evaluar si el modelo de datos era bueno se realizó el coeficiente de determinación (r^2), el cual mide la proporción de variabilidad explicada por el modelo de regresión. Si r^2 toma un valor de cero el ajuste es malo, es decir la proporción de variabilidad explicada por el modelo no es fiable. Si r^2 toma un valor próximo a uno el ajuste es bueno, es decir las predicciones realizadas a partir del modelo obtenido serán muy fiables.

Los parámetros β del modelo de regresión lineal miden la influencia que las variables explicativas tienen sobre la variable dependiente. Los parámetros β del modelo de regresión son los valores medios para esa variable, ajustando por el resto de variables del modelo, y se expresarán con su correspondiente intervalo de confianza al 95%

5. Consideraciones éticas

El estudio se realizó de acuerdo con las recomendaciones éticas internacionales de la de Declaración de Helsinki (*Recommendations Guiding Physicians in Biomedical Research Involving Human Subjects*, Helsinki 1964, enmendadas durante la 52ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial, Edinburgo, Escocia, octubre de 2000), las normas de Buena Práctica Clínica; así como la legislación vigente en España para la protección de datos.

El protocolo de investigación y el consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos. Todos los procedimientos llevados a cabo fueron supervisados y revisados por los directores de la tesis.

IV. Resultados

Con el material y los métodos definidos en el apartado anterior, hemos obtenido los siguientes resultados:

1. Versión en castellano del NDDI-E

Tras realizar el estudio piloto en el ítem 6 se cambió la preposición “en” por “para”, con el objeto de facilitar una mejor comprensión de la afirmación. En el resto de los ítems no se necesitó realizar ninguna otra adaptación cultural. La versión en castellano del NDDI-E es la que se detalla a continuación y es la que se utilizó en el estudio de validación.

Tabla 4: Versión adaptada en castellano del NDDI-E

	Always/Often	Sometimes/	Rarely/	Never/
	Siempre o casi siempre	A veces	Rara vez	Nunca
Everything is a struggle / Todo me supone un esfuerzo	4	3	2	1
Nothing I do is right / Nada de lo que hago me sale bien	4	3	2	1
Feel Guilty / Me siento culpable	4	3	2	1
I'd be better off dead / Siento que estaría mejor muerto	4	3	2	1
Frustrated / Me siento frustrado	4	3	2	1
Difficulty finding pleasure / Tengo dificultad para sentir placer	4	3	2	1

2. Estudio Piloto

La versión traducida del NDDI-E, se probó en 20 pacientes para medir el grado de comprensión y la factibilidad del instrumento. El test fue comprensible para el 100% de los pacientes. Es un instrumento breve que se administró a todos los pacientes en un máximo de 3

minutos. La prueba fue sencilla de aplicar y la puntuación final se obtuvo fácilmente, por lo que no se requirió de ningún entrenamiento especial para aplicar el NDDI-E. Durante el estudio piloto se demostró que el cambio de la preposición facilitaba mejor la exposición del ítem 6.

3. Datos descriptivos

3.1. Variables demográficas y clínicas

Un total de 121 pacientes con epilepsia participaron en este estudio de validación. La mediana de edad fue de 42,3 (RIQ: 34,8-62,3). El 66% fueron mujeres y el 34% varones.

Según la escala MINI se estableció un diagnóstico de depresión mayor en el 20 % (25) y distimia en el 5,7 % (7) de los pacientes. Se detectó un riesgo de suicidio en un 24% de los pacientes. Presentando un riesgo leve 14,8 % , un riesgo moderado 5,7 % y un riesgo grave 3.3%.

El NDDI-E detectó depresión mayor en un 22,3% (27) de los pacientes, la puntuación media de la escala fue de 12 (\pm 4,3; min 6, max 23). La puntuación media del NDDI-E de los pacientes deprimidos fue de 17 (\pm 3,5; min 11, max 23) y en los pacientes no-deprimidos esta puntuación fue de 10 (\pm 3,4; min 6, max 22). No se encontraron diferencias significativas entre el sexo y la puntuación media final del NDDI-E (media hombres 11,59 \pm 4,5; mujeres 12.63 \pm 4,2; p 0,21).

En la tabla 5 se detallan las características demográficas y clínicas de los pacientes. Como

queda reflejado la tabla 5, no se observaron diferencias significativas con respecto al sexo, la edad, etiología, tipo de epilepsia, tipo de crisis, horario de las crisis, media de tiempo de evolución de la epilepsia o el número de FAE entre el grupo de pacientes con depresión versus pacientes sin depresión. La mediana de evolución de la epilepsia en los pacientes con depresión fue de 39 años (RIQ18-48) y en los pacientes sin depresión fue de 19 años (RIQ 7-38); con una p 0,008.

De los pacientes con depresión un 48% recibían tratamiento antidepresivo y la otra mitad no lo recibían. Un 13% de los pacientes sin depresión estaban recibiendo medicación antidepresiva.

Todos los pacientes seleccionados para participar en este estudio no tuvieron mayores dificultades para entender la versión final traducida al castellano del NDDI-E.

Tabla 5: Comparación de variables demográfica entre pacientes con epilepsia deprimidos y no deprimidos.

N=121	No Deprimidos (n=96, 79%)	Deprimidos (n=25, 20%)	Valor de p
Sexo			
Masculino	34 (35%)	7 (28%)	0,48 ^a
Femenino	62 (64%)	18 (72%)	
Media Edad	39(IQR 33-61)	50,03 (IQR 41-66)	0,09 ^c
Etiología			
ETM	17 (17%)	8 (32%)	0,11 ^a
ECV	3 (3%)	3 (12%)	0,10 ^b
Idiopático	11 (11%)	0 (0%)	0,11 ^b
Indeterminado	38 (39%)	9 (36%)	0,74 ^a
Lesiones intracraneales	4 (4%)	4 (16%)	0,05 ^b
MDC	6 (6%)	1 (4%)	1,00 ^b
MV	7 (7%)	0 (0%)	0,34 ^b
NC	3 (3%)	0 (0%)	1,00 ^b
Tumores	7 (7%)	0 (0%)	0,34 ^b
ETM			
Si	34 (35%)	8 (32%)	0,13 ^a

No	50 (52%)	17 (68%)	
Tipo de epilepsia			
FPS	34 (35%)	8 (32%)	0,13 ^a
FS	50 (52%)	17 (68%)	
GI	12 (12%)	0 (0%)	
Tipo de crisis			
Parciales simples	4 (4%)	0 (0%)	0,06 ^a
Parciales complejas	6 (6%)	1 (4%)	
Simplees/ Complejas	8 (8%)	4 (16%)	
Parciales secundariamente generalizadas	58 (60%)	20 (80%)	
Crisis generalizadas	0 (0%)	20 (20%)	
Horario			
Despertar	6 (6%)	2 (8%)	0,83 ^a
Vigilia	52 (54%)	12 (48%)	
Sueño	16 (16%)	5 (20%)	
Vigilia/Sueño	21 (21%)	5 (20%)	
Terapia FAE			
Monoterapia	58 (60%)	10 (40%)	0,067 ^a
Politerapia	38 (39%)	15 (60%)	
Media Tiempo Evolución	19 (IQR 7-38)	39 (IQR 18-48)	0,008 ^c
Tratamiento Antidepresivo			
Si	13 (13%)	12 (48%)	0,001 ^a
No	83 (86%)	13 (52%)	

Nota: Los valores están representados como número (%) o mediana (rango intercuartílico RIQ)

^a χ^2 , ^b Prueba exacta de Fisher, ^c U Mann-Whitney

4. Propiedades psicométricas y diagnósticas de la escala

4.1. Pruebas basadas en los procesos de respuesta

En la tabla 6 se muestran las características descriptivas para cada uno de los ítems. La mayoría de ellos presenta valores medios cercanos a 2, que coincide con el valor medio del rango de posibles valores de ítems de la escala ente 1 y 4. Todos los ítems tuvieron una variabilidad esperada,

con excepción del ítem 4 que obtuvo una puntuación menor a la media y una desviación típica menor a 1.

Tabla 6: Características descriptivas de los ítems del NDDI-E

	Recuento	Media	Desviación típica	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Item 1	121	2,53	1,04	2	3	3
Item 2	121	2,13	1,02	1	2	3
Item 3	121	2,01	1,02	1	2	3
Item 4	121	1,45	0,91	1	1	1
Item 5	121	2,26	1,22	1	2	3
Item 6	121	1,90	1,12	1	1	3

En la tabla 7, se muestra el análisis de porcentaje de respuesta para cada uno de los ítems, lo que se pretende evaluar con este análisis es un posible efecto techo o suelo en cada uno de los ítems. Como se observa en la tabla, en el ítem 4 un 77% pacientes contestaron rara vez 1, lo que indica un efecto suelo. El ítem 6 si bien no tiene un efecto suelo, no se distribuye de forma homogénea entre los diferentes ítems, con un 53% de pacientes respondiendo un 1.

Tabla 7: Porcentaje de respuesta de los ítems: efecto techo y suelo.

	Opciones de respuesta	Numero de pacientes	Porcentaje del número de pacientes
Item 1	1	26	21,5
	2	30	24,8
	3	40	33,1
	4	25	20,7
Item 2	1	46	38,0
	2	23	19,0
	3	42	34,7
	4	10	8,3
Item 3	1	52	43,0
	2	27	22,3
	3	31	25,6
	4	11	9,1
Item 4	1	94	77,7
	2	8	6,6
	3	11	9,1
	4	8	6,6
Item 5	1	43	35,5
	2	25	20,7
	3	32	26,4
	4	21	17,4
Item 6	1	65	53,7
	2	21	17,4
	3	17	14,0
	4	18	14,9

El cálculo del ID basado en grupos extremos se muestra en la tabla 8. Este índice determina el poder de discriminación que tiene cada uno de los ítems; establece por lo tanto hasta qué punto la pregunta contribuye a situar a un sujeto en el grupo superior o inferior. Como se refleja en la tabla 8 para todos los ítems existen diferencias entre el grupo superior e inferior. El ítem 4 tiene menor

diferencia entre los dos grupos extremos, por lo que es menos discriminante.

Tabla 8: Índice de discriminación basado en grupos extremos según la puntuación del NDDI-E

	Puntuación Total > 15			Puntuación Total < = 10			ID
	Recuento	Media	Desviación	Recuento	Media	Desviación	
			Típica			Típica	
Item 1	33	3,48	0,61	49	1,69	0,74	1,79
Item 2	33	3,00	0,79	49	1,45	0,73	1,55
Item 3	33	3,00	0,90	49	1,33	0,62	1,67
Item 4	33	2,30	1,2	49	1,00	0,00	1,30
Item 5	33	3,36	0,82	49	1,57	0,81	1,79
Item 6	33	3,00	1,00	49	1,20	0,45	1,79

4.2. Pruebas de fiabilidad

4.2.1. Consistencia interna

La validez interna de la versión en español del NNDI-E fue buena con un alfa de Cronbach global de 0,79. En la tabla 9, se muestra la correlación de Pearson y el alfa de Cronbach corregidos por la eliminación de cada ítem. Para los seis ítems al realizar el análisis eliminando el ítem, el alfa de Cronbach disminuye, así como la correlación entre los ítems y la puntuación total del NDDI-E que también disminuye.

Tabla 9 : Correlación de los ítems con la puntuación y Alfa si el ítem fuese eliminado

	Correlación Pearson	Coefficiente correlación Pearson corregido	Alfa si el ítem fuese eliminado
Item 1	0,73	0,58	0,74
Item 2	0,66	0,50	0,76
Item 3	0,70	0,54	0,75
Item 4	0,65	0,51	0,76
Item 5	0,72	0,55	0,75
Item 6	0,70	0,53	0,75

El análisis de la consistencia interna del NDDI-E utilizando el test de correlación de Pearson, se muestra en la tabla 10. Todos los ítems del NDDI-E muestran una relación lineal positiva moderada con valores entre 0,3-0,5. Se resumen los estadísticos de las correlaciones inter-elementos en la tabla 11.

Tabla 10: Matriz de correlaciones inter-ítems y puntuación total del NDDI-E.

	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Item 5	Item 6
Item 1	1,00					
Item 2	0,36	1,00				
Item 3	0,38	0,38	1,00			
Item 4	0,35	0,32	0,35	1,00		
Item 5	0,40	0,40	0,43	0,43	1,00	
Item 6	0,54	0,32	0,38	0,36	0,31	1,00

Tabla 11: Correlaciones inter-elementos.

	Media	Mínimo	Máximo	Rango	Varianza
Correlaciones inter-elementos	0,38	0,31	0,54	0,23	0,003

4.2.2. Fiabilidad test-retest

El CCI calculado a partir de un análisis de la varianza (ANOVA) para medidas repetidas fue de 0,93 (0,87-0,96) con una $p < 0,01$. El test de correlación de Pearson para las dos medidas del NDDI-E fue de 0,9 con una $p < 0,01$. En la figura 1 se muestra la representación gráfica de los puntos de correlación entre la puntuación total del test y el retest. La media de puntuación en la primera medida del NDDI-E fue de 12,70 y en la segunda medida fue de 12,78, con una diferencia de medias entre los dos momentos no estadísticamente significativa (diferencia -1,75 , $p = 0,48$ IC 95% (-0,68-0,339)).

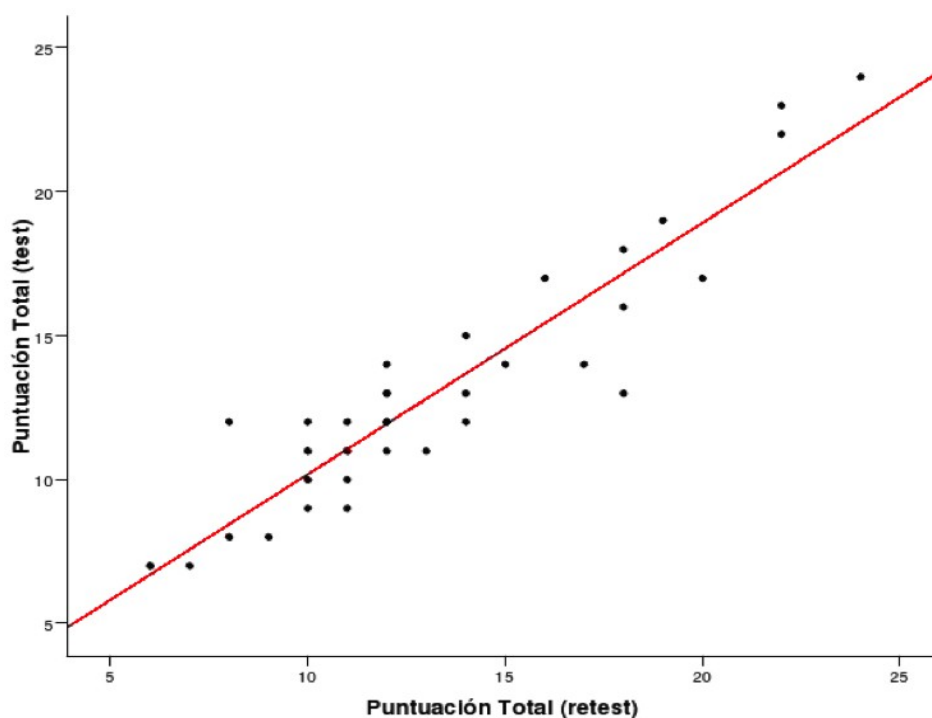


Figura 1: Correlación Test-Retest

El gráfico de Bland y Altman se muestra en la figura 2, en donde la diferencia absoluta de medias entre ambas mediciones se representa en el eje ordenadas y el promedio de ambas mediciones en el eje de abscisas. Como se observa en esta gráfica la mayoría de puntos se distribuyen de forma aleatoria a uno y otro lado de la recta roja, con lo que se interpreta una correlación positiva y estadísticamente diferente de cero.

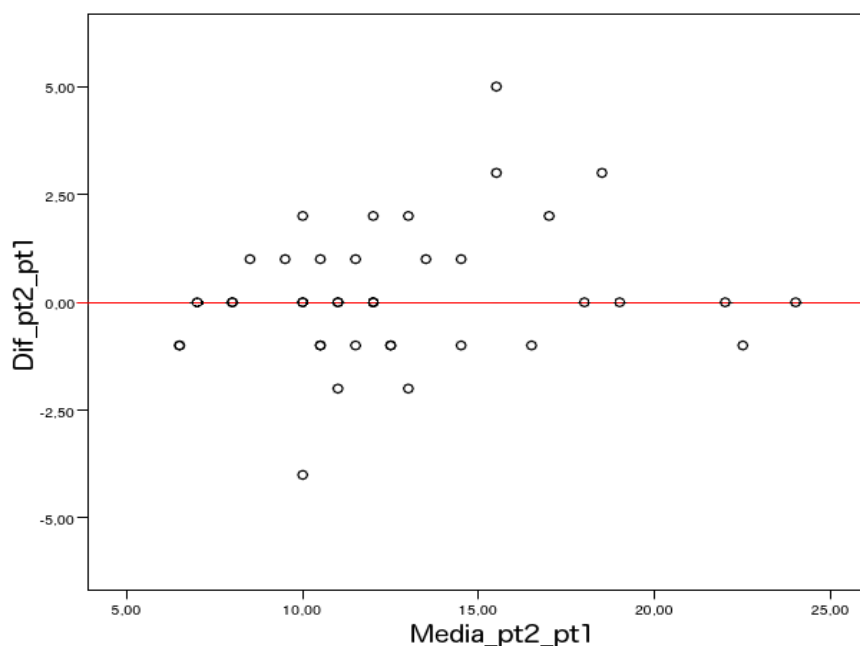


Figura 2: Gráfico de Bland-Altman para la fiabilidad test-Retest del NDDI-E

El análisis del porcentaje absoluto mide el total de sujetos que se clasifican igual (depresión/no depresión) en el test y en el re-test. Un 90% de los sujetos se clasificaron correctamente entre el momento uno y el momento dos. Por último el índice Kappa fue de 0,77.

4.3. Pruebas de Validez

4.3.1. Validez de Constructo

Tanto la medida de KMO (0.821) como la prueba de esfericidad de Bartlett (Chi-cuadrado de 168.099, $gl=15$, $sig.=0.000$) son adecuadas para permitir la solución factorial correspondiente.

El AFE de componentes principales de la escala NDDI-E muestra una solución factorial de un único factor con un autovalor de 2,91 y un porcentaje de varianza del 48,68%. El gráfico de sedimentación representado en la figura 3 establece que el número de factores que se van a rotar debe de ser de uno.

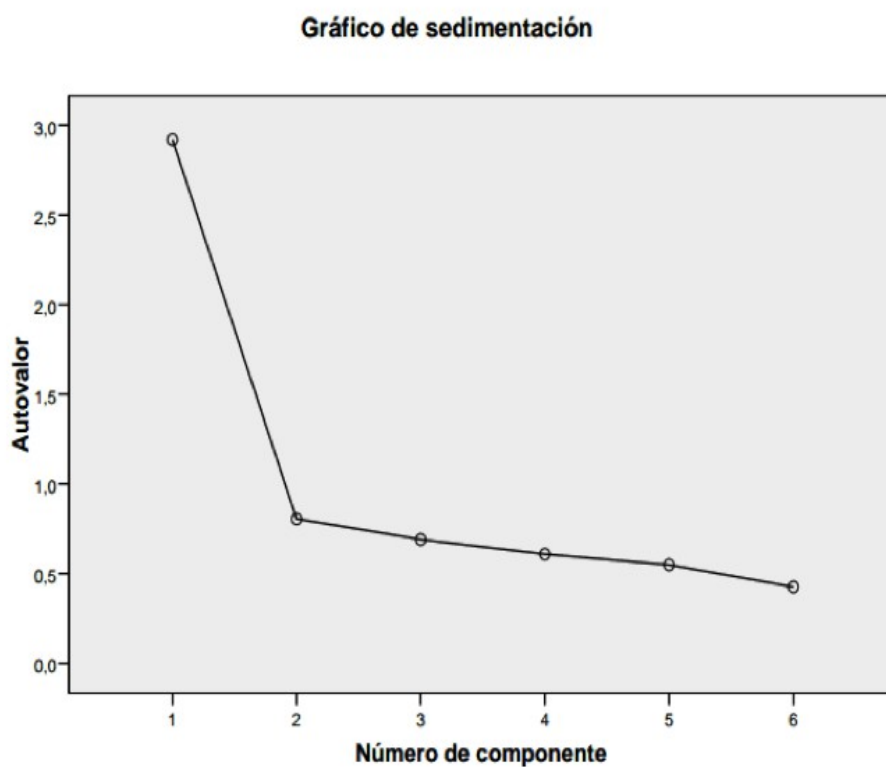


Figura 3 : Gráfico de Sedimentación

Las saturaciones factoriales son, de mayor a menor peso en esta dimensión, las siguientes:

Tabla 13: Saturaciones factoriales para cada uno de los ítems

Item 1	0,731
Item 5	0,719
Item 3	0,701
Item 6	0,699
Item 4	0,668
Item 2	0,655

Estos pesos o cargas de las seis variables que definen este único factor son y se interpretan como los coeficientes de correlación de cada variable con el factor en cuestión.

4.3.2. Validez de Criterio

Cómo medida de precisión diagnóstica se realizó un estudio de la S y E mediante la realización de la curva ROC. La curva ROC es una representación gráfica de la S frente a (1-E). En donde la S y E varían según el punto de corte empleado; siendo el punto de corte perfecto el que se situá en la esquina superior izquierda (coordenada 0,1) que representa un 100% de S y E. En nuestro trabajo el área bajo la curva ROC fue de 0.89 (95% IC 0,84-0,95) con una $p < 0,001$. El punto de corte mayor de 13 fue identificado como el valor potencialmente más certero y con un mejor balance entre S y E. Acorde a esto; con un punto de corte mayor de 13, detectamos depresión mayor con una S del 84% y una E del 78%. En la tabla 14 se resume el análisis de las diferentes E y S para los distintos puntos de cortes. En la figura 4 se muestra la curva ROC realizada utilizando el MINI como estándar de oro para el diagnóstico de depresión mayor y la puntuación total del NDDI-E.

Tabla 14: Puntos de corte según el análisis de la curva ROC

Punto de corte	S	E	VPP	VPN
> 12	96	71	46	98,6
>13	84	78	50	95
>15	64	88	59	90
>18	44	94	84	87

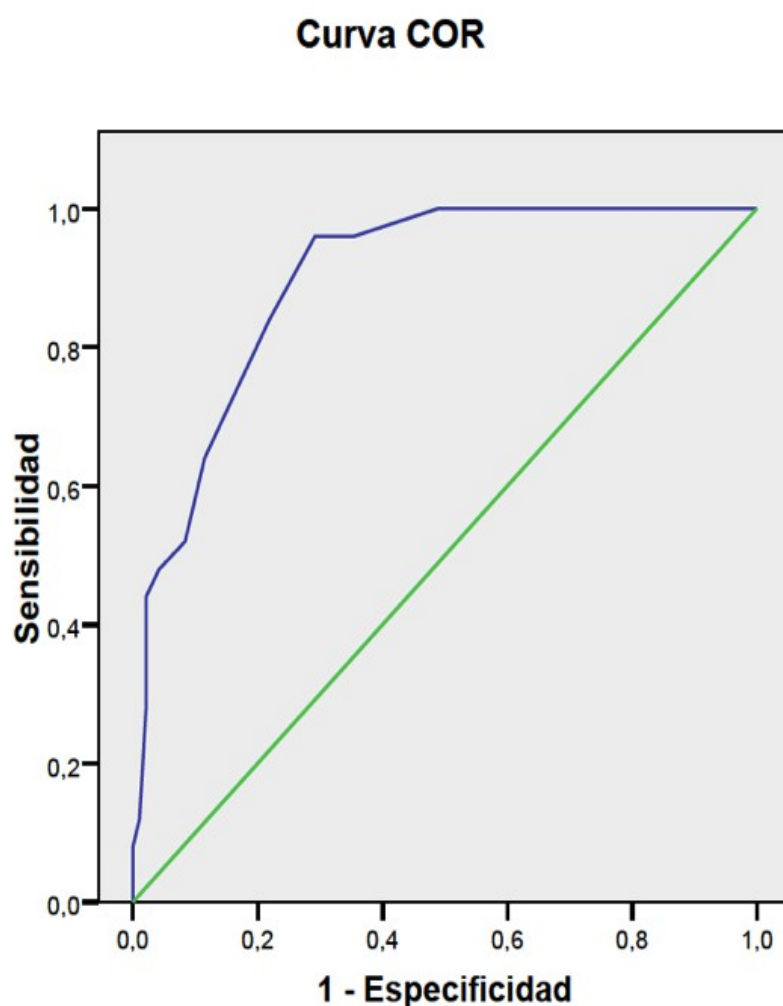


Figura 4 : Curva ROC para la variable Puntuación total del NDDI-E vs. Depresión definida por el MINI

4.4. Factores relacionados con la depresión

Si bien el estudio no fue diseñado para ver qué variables demográficas y clínicas pueden influir en la puntuación final del NDDI-E; se realizó un análisis mediante un modelo de regresión lineal múltiple. En este modelo se incluyeron 4 variables: tipo de epilepsia (focal, idiopática e indeterminada), número de FAE (monoterapia vs. politerapia), edad (>60 años) y tiempo de

evolución (> 40 años). Según este modelo la única variable que se asociaba de forma independiente y significativa con la puntuación total del NDDI-E fue la politerapia. En la tabla 15 se resumen los resultados del modelo de regresión lineal múltiple con su respectivo coeficiente beta y IC.

Tabla 15: Modelo de regresión lineal múltiple

Variables	Coeficiente Beta	P	IC límite inferior	IC límite superior
Edad > 60 años	1,26	0,18	-0,61	3,1
Evolución > 40 años	1,65	0,10	-0,33	3,6
Etiología Focal vs. Idiopática	1.59	0.27	-1,26	4,4
Etiología Indeterminada vs. Idiopática	2.1	0,14	-0,75	4,9
Politerapia	2.2	0,009	0,55	3,8

Para finalizar, de forma resumida se exponen las propiedades psicométricas de la versión en castellano del NDDI-E. Se obtuvo una validez de 0,79, con una solución unifactorial y que fue reproducible con un coeficiente de estabilidad de 0,9. Se definió que el punto de corte adecuado para determinar la presencia de depresión mayor en la población española con epilepsia era mayor a 13. De todas las variables clínicas y demográficas evaluadas la politerapia es la única que se relaciona de manera independiente con la puntuación final del NDDI-E.

V. Discusión

En salud existe la necesidad de realizar mediciones objetivas sobre algún fenómeno psicosocial, dado que estos pueden tener implicaciones pronósticas y terapéuticas. La definición clásica de medición fue definida por Stevens en 1951 como: “la asignación de números, símbolos o valores a las propiedades de objetos de acuerdo a ciertas reglas”. Aunque el concepto parece sencillo, medir un fenómeno psicosocial es una tarea compleja que requiere transformar la percepción subjetiva de los pacientes en conceptos. Por lo que en la actualidad se concibe la definición de medición como el “proceso de vincular conceptos abstractos con indicadores empíricos” (Carmines, 1979). Esta definición deja claro que la medición es un proceso que envuelve tanto las consideraciones teóricas como empíricas. Las principales dificultades en medir un fenómeno en salud son dos: la primera es que el valor represente el concepto que se desea medir y la segunda que el constructo sea expresado en toda su complejidad.

La creciente globalización mundial debido a la rapidez en el intercambio de información potencia que los instrumentos de medida creados en un país se utilicen en otro distinto. Por esta razón es frecuente en la práctica clínica la adaptación y traducción de test, pero para poder garantizar la calidad de medición es imprescindible que estos instrumentos sean sometidos a un proceso de validación. Este proceso no requiere solo la traducción del test desde la lengua de origen, si no también es importante que las propiedades psicométricas obtenidas en la traducción sean comparables con las obtenidas en el test original; es decir que tenga equivalencia métrica. Las características métricas esenciales para que un instrumento sea válido incluyen: la fiabilidad, la validez, la sensibilidad y la aplicabilidad. Además, en el proceso de validación de un test se deben tener en cuenta otros cuatro aspectos: el contexto cultural, los aspectos técnicos de la adaptación, la administración del test y la interpretación de los resultados (Hambleton, 1994).

La teoría de medición en ciencias de la salud ha evolucionado conceptualmente y se han definido reglas éticas para el uso y construcción de tests con la finalidad de evitar la presencia de sesgos culturales y maximizar la utilidad de un instrumento. La Asociación Americana de Psicólogos, la Asociación Americana de Investigación en Educación y el Consejo Nacional de Medidas en Educación han creado y desarrollado estándares para la construcción y adaptación de instrumentos de medida en salud. Estos estándares han sido revisados en cuatro ocasiones la última de ellas en 1999. Según estos estándares el proceso de adaptación y creación de un test consta de siete fases: la justificación del estudio, la delimitación del constructo a evaluar, la construcción y evaluación cualitativa de los ítems, el análisis estadístico de los ítems, el estudio de la estructura interna del test, la estimación de la fiabilidad y la obtención de evidencias externas de validez (Carretero-Dios y Pérez, 2005).

En nuestro medio la mayoría de instrumentos no son de creación original y es habitual la adaptación desde el inglés al castellano. Es evidente que lo ideal es la creación de instrumentos propios que se adapten al entorno geográfico, sociológico y epidemiológico. Pero la adaptación transcultural ofrece tres ventajas importantes. La primera es que permite la comparación de estudios a nivel internacional y realizar estudios multicéntricos que incluyan varios países (Serra-Sutton et al., 2002). La segunda es que se puede aprovechar de la experiencia obtenida por otros autores y usuarios; y la tercera es que se abaratan los costes de investigación (Serra-Sutton et al., 2002).

En nuestro trabajo se decidió realizar la adaptación al castellano del NDDI-E como parte de un proyecto de la ILAE, con el objetivo de obtener un instrumento homogéneo de cribado de depresión mayor en pacientes con epilepsia. En la actualidad el NDDI-E ha sido adaptado: al

portugués de brasil, italiano, alemán, británico, coreano japonés y griego . (de Oliveira et al., 2010; Ko et al., 2012; Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012; Tadokoro et al., 2012; Von Oertzen et al., 2012; Zis et al., 2013).

1. La Teoría Clásica de los Test (TCT) fue el método utilizado para la validación del NDDI-E

Para el análisis de los resultados obtenidos se han aceptado los fundamentos de la TCT, la cuál permite encontrar un modelo estadístico en la que se basan las puntuaciones de los test y permite la estimación de los errores de medida asociados a todo proceso de medición. Según; este modelo se asume que la puntuación empírica de un sujeto en un test (x) se obtiene con la suma de dos componentes aditivos: la verdadera puntuación del test en el sujeto (V) y una parte aleatoria correspondiente al error de medición (e); según este modelo $X = V + e$. Esta teoría pretende explicar la manera en que a partir de un valor de test medido de una persona se puede concluir el “valor verdadero” de la característica que se quiere medir y estimar la cuantía del error que afecta a las puntuaciones. La puntuación verdadera se estima basándose en los supuestos del modelo. El primer supuesto establece que la puntuación verdadera es la esperanza matemática de la empírica; es un concepto matemático en donde la puntuación verdadera es la media aritmética de las puntuaciones empíricas obtenidas en infinitas aplicaciones (Muñiz, 1998). En el segundo supuesto se asume que no existe correlación entre las puntuaciones verdaderas de los sujetos en un test y sus respectivos errores de medida (Muñiz, 1998). El tercer supuesto es que los errores de medida de los sujetos en un test no se correlacionan con sus errores de medida en otro test distinto; es decir los errores serán aleatorios en cada ocasión (Muñiz, 1998). A su vez, los errores cometidos al medir alguna variable pueden deberse a la propia persona, al contexto, o al instrumento

La TCT es una de las teorías más utilizadas tanto para la creación como para la validación de gran parte de las escalas que se utilizan en España. La TCT continúa siendo un método eficaz, útil y sencillo de aplicar; pero la elaboración y validación de test de acuerdo a la teoría clásica, conlleva ciertas limitaciones que se deben conocer. La primera limitación es que cuando se mide una característica o una conducta humana con diferentes test estos no son equiparables entre sí (Muñiz, 2010). La segunda limitación es que las propiedades psicométricas principales de los tests, dependen en gran medida del tipo de muestra utilizada para calcularlos (Muñiz, 2010).

2. Metodología de validación del NDDI-E

El objetivo de la adaptación de un cuestionario a otro idioma es asegurar una equivalencia lingüística, semántica y cultural con el original y replicar sus propiedades psicométricas; para ello se requiere una metodología sistemática. La metodología seguida para la adaptación transcultural de cualquier instrumento es un proceso arduo, pero decisivo ya que de ello depende la calidad del instrumento obtenido y de sus datos. Una metodología adecuada es la clave para que los que usan los tests, lo hagan de forma adecuada y ética.

El primer paso en el proceso de adaptación transcultural es la traducción del instrumento original cuyo fin primordial es obtener la equivalencia conceptual y, en este proceso los traductores son un elemento clave. Como método de traducción del NDDI-E se utilizó una traducción-retrotraducción por traductores bilingües porque se considera como el método más completo y que garantiza una mayor calidad en la traducción (Maneesriwongul y Dixon, 2004).

Las directrices internacionales para la elección de traductores recomiendan que estos dominen ambos idiomas, en especial al que se traduce el instrumento; que estén inmersos en cada una de las dos culturas para conseguir una adaptación bicultural y tener un conocimiento del área

objeto de la traducción (Gaite et al., 1990). Cumpliendo estas directrices en nuestro estudio el idioma materno de los traductores seleccionados era el castellano, habían estado inmersos en ambas culturas (española y americana) y al tratarse de epilepsia los traductores eran neurólogos. En nuestro estudio se eligió la técnica de traducción-retro traducción por ser una de las más adecuadas, pero como toda técnica posee inconvenientes. En nuestro caso el empleo de neurólogos pudo acarrear una versión sesgada hacia un nivel cultural alto y no el de la mayor parte de la población en la que se va a validar. Para intentar corregir este sesgo se solicitó a los traductores que utilizaran un lenguaje que fuera adecuado para la población media española y tanto en el estudio piloto como en la validación no se detectaron mayores problemas de comprensión. Otro de los problemas es trasladar la estructura gramatical del idioma original a la versión en castellano, para intentar corregir este sesgo se utilizaron 4 traductores con lo que se obtuvieron dos versiones en inglés y dos en castellano que se compararon entre sí y se sometieron a discusión.

Otro error que se puede cometer en la traducción es que se obtenga un concepto diferente al de la versión original, por lo que otro aspecto metodológico importante de esta traducción es que se tuvo en cuenta las sugerencias del Dr. Kanner uno de los autores originales del NDDI-E. La opinión de un experto es una técnica de análisis cualitativo que se utiliza para comprobar el contenido lingüístico y conceptual de un instrumento previo a ser utilizado en una prueba piloto. Esta técnica se puede llevar a cabo en la fase de creación de una escala, pero es especialmente útil en adaptaciones de versiones idiomáticas. Al ser el Dr. Kanner uno de los autores originales del NDDI-E y contar con su participación se evita la existencia de versiones no autorizadas que puedan diferir con las propiedades psicométricas originales y su opinión ayudó a conseguir una equivalencia con la versión original.

Tras la traducción del NDDI-E se realizó una prueba piloto del instrumento, en esta muestra

se seleccionó a los pacientes bajo los mismos criterios de inclusión y exclusión que la muestra en la que se iba a validar con el objetivo de tener una muestra representativa de la población en la que iba utilizar. Este paso se realizó a cabo no solo para un análisis lingüístico de los conceptos y términos utilizados, sino que también permitió comprobar su aplicabilidad. Finalmente se realizó el estudio de validez y fiabilidad del NDDI-E

Con respecto al instrumento que se escogió como estándar oro para el diagnóstico de depresión, la MINI, se trata de una entrevista altamente estructurada que contiene los principales trastornos psiquiátricos definidos por la CIE-10 y el DSM-IV. Habitualmente lo que se recomienda para valorar y detectar la depresión mayor en pacientes con epilepsia es utilizar un abordaje en dos pasos, el primero con un instrumento de cribado que pueda identificar al mayor número de pacientes y el segundo con un instrumento que confirme el diagnóstico como es el caso de la MINI. En el estudio original también se utilizó una entrevista psiquiátrica estructurada.

Otro de los motivos por lo que se prefirió la MINI sobre otras escalas, es que al estar validada en 33 idiomas, se puede usar el mismo instrumento en todas las validaciones del NDDI-E lo que contribuye a que la metodología de validación entre las distintas versiones sea comparable entre sí y los datos obtenidos sean homogéneos. En efecto todas las traducciones del NDDI-E con excepción de la versión alemana que utilizaron el criterio clínico, han usado la MINI como estándar de oro. Pero incluso en la versión alemana los autores comentan que se decidió emplear la opinión clínica basándose en que tenía la misma validez de la MINI.

Otro de los beneficios frente a otras escalas clásicas como el BDI o el HAS-D, es que la MINI permite valorar además de la depresión mayor, el otro espectro de los trastornos depresivos la distimia. Además dada la frecuente asociación entre depresión mayor y riesgo de suicidio, la MINI también nos ofrecía poder identificar esta condición como parte de la evaluación psiquiátrica.

En nuestra muestra de pacientes la MINI fue capaz de detectar un 7 % de pacientes con distimia y un 24% con riesgo de suicidio.

La MINI es una entrevista que está configurada en distintos módulos que su vez están planteados como algoritmos diagnósticos, en donde la primera pregunta es exclusiva; estas características hacen que esta escala pueda ser administrada por médicos no psiquiatras lo que también se consideró como una ventaja a la hora de seleccionarla como estándar de oro por el diseño de nuestro estudio. La MINI nace de la necesidad de tener herramientas sencillas de utilizar y que se administren en un corto periodo de tiempo; estas dos características también se tuvieron en cuenta. Este estudio se realizó como parte de un estudio de validación y si bien entra dentro de un contexto de investigación es importante que los resultados obtenidos tengan una traducción en la práctica clínica por lo que aspectos como el tiempo o la sencillez se valoraron .

3. Correcta aceptabilidad de la escala

Durante el proceso de adaptación del NDDI-E al castellano no se encontraron problemas importantes en la traducción o adaptación del contenido de las preguntas, ni en la puntuación en la primera fase del proceso. Es interesante puntualizar que en ninguna de las otras cinco validaciones que se han llevado a cabo, con excepción de la japonesa, no se han realizado grandes cambios en cuanto a la estructura de la escala durante el proceso de traducción. En teoría cuanto mayor es la diferencia entre las culturas, mayor es la dificultad en la traducción. Es posible que al ser una escala que contiene pocos y sencillos ítems desde un punto de vista lingüístico, la traducción a otros idiomas no resultase complicada.

El NDDI-E es una escala sencilla de utilizar y para su aplicación no se necesita de ningún entrenamiento especial; lo que la convierte en una escala accesible para médicos y neurólogos que

no estén familiarizados con la psiquiatría o la epilepsia. En este sentido la utilidad del NDDI-E ha sido evaluada en atención primaria (Margrove et al., 2011); en este estudio el uso de este instrumento duplicó la identificación de depresión mayor en pacientes con epilepsia por parte de los médicos de atención primaria. Si bien, existen limitaciones en el diagnóstico de trastornos psiquiátricos por médicos no especializados en psiquiatría, muchos pacientes no reciben atención específica, ni tratamiento si no se realiza un test de cribado. La utilización sistemática de instrumentos de cribado mejoran el reconocimiento y por consiguiente el tratamiento de los pacientes con depresión, lo que se traduce en un mejor pronóstico de estos pacientes (Pignone et al., 2002).

La mayor parte de los pacientes consideraron que se trataba de una escala fácil de contestar; esta buena aceptación del NDDI-E permitió que se computaran el 100% de los datos. El NDDI-E frente a otras escalas como el BDI tiene la ventaja de que es un instrumento con baja aversión y en algunas de las validaciones se ha utilizado el término en inglés “user friendly” para definir las ventajas de este instrumento. En el caso del BDI, una de las escalas más utilizadas en pacientes con epilepsia, a menudo los pacientes se niegan a contestar ciertos ítems o realizan discusiones acerca de la forma en la que se debe contestar, lo que dificulta interpretar con precisión los resultados.

El tiempo que se empleó para completar el NDDI-E fue entre 1-3 minutos; al ser una escala de aplicación rápida se puede utilizar de forma óptima para el cribado de depresión mayor en entornos clínicos con alta demanda asistencial y se puede integrar fácilmente en la estructura asistencial sanitaria de España. Esto es de particular relevancia; ya que la falta de tiempo a menudo restringe la identificación de depresión en las consultas de epilepsia. La precisión diagnóstica del NDDI-E en entornos clínicos de alta demanda asistencial ha sido evaluada y confirmada en un estudio epidemiológico (Friedman et al., 2009). Este estudio se llevó a cabo en un hospital público

de Houston Texas, que atiende aproximadamente a 25 pacientes con epilepsia en 3 horas y se determinó que la utilización del NDDI-E aumentaba en 10 veces la detección de depresión mayor, mejorando la calidad de atención que reciben los pacientes en consulta externa.

En cuanto al análisis del proceso de respuesta se encontró que el ítem 4 presentó un efecto suelo y fue el menos discriminante. En este ítem “Siento que estaría mejor muerto” 94 de los pacientes que corresponde al 77% de la muestra contestaron “nunca”. Este ítem no se evaluó, ni puntuó de forma diferente que los otros ítems del NDDI-E. Una posible explicación para esta tendencia es que existen motivos culturales al estar en una sociedad donde el suicidio tiene una connotación negativa por razones religiosas.

4. El NDDI-E es un instrumento fiable para medir depresión mayor en pacientes con epilepsia.

En nuestro estudio se examinó la fiabilidad del NDDI-E en pacientes con epilepsia desde la perspectiva de la consistencia interna y del coeficiente de estabilidad. En relación con la consistencia interna se obtuvo un coeficiente alfa de Cronbach igual a 0,79. Para los más liberales, la consistencia interna de una escala se considera aceptable cuando sus valores se encuentran entre 0,70 y 0,90 (Campo-Arias y Oviedo, 2008); en el caso del NDDI-E al ser un instrumento que se utiliza para cribado de depresión mayor un valor del alfa de Cronbach es adecuado cuando los valores están en entorno a 0,80. Por lo tanto el alfa de Cronbach obtenido en nuestra muestra es bueno y consistente con los resultados obtenidos en la versión original y en las validaciones del NDDI-E a otros idiomas, con valores que oscilan entre 0.74 y 0.89 (Gilliam et al., 2006; de Oliveira et al., 2010; Ko et al., 2012; Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012; Tadokoro et al., 2012; Von Oertzen et al., 2012; Zis et al., 2013).

*Tabla 16: Alfa de Cronbach de la versión original y de las diferentes validaciones
idiomáticas del NDDI-E*

NDDI-E	Alfa-Crobach
Original	0,85
Versión en Castellano	0,79
Versión en Portugués de Brasil	0,79
Versión en Alemán	0,83
Versión en Italiano	0,85
Versión en Griego	0,74
Versión en Japonés	0,83
Versión en Coreano	0,89

Para una correcta interpretación de estos resultados se debe recordar que valores < 0.70 son indicativos de una baja consistencia interna, es decir el test es poco homogéneo, y puede estar evaluando diferentes fenómenos; por el contrario valores superiores a 0.90 sugieren que la escala tiene ítems redundantes que miden exactamente lo mismo (Carretero-Dios y Pérez, 2005).

Al analizar el alfa de Cronbach tras eliminar cada uno de los ítems, se observó que todos los valores eran inferiores a 0.79; lo que indica que todos los ítems están ínter-correlacionados entre sí y por lo tanto son representativos del universo posible de ítems que podrían medir ese constructo.

Para comprobar el comportamiento relacional de los ítems se realizó además una matriz relacional, en esta matriz la relación más baja era de 0,31 y la más alta de 0,50; con una correlación media inter-ítem de 0,38. Estos valores indican que todos los ítems se relacionan significativamente entre sí; por lo tanto presentan cierta homogeneidad con lo que se concluye que todos los ítem que

están lo están por propia naturaleza y que todos contribuyen a la exactitud que mide el cuestionario.

Todos estos datos son buenos e indican que el NDDI-E es un instrumento fiable, mide con buena exactitud y con garantías de seguridad aquello que pretende medir con consistencia: la depresión. Todos y cada uno de los ítems son importantes porque se relacionan positivamente y significativamente entre sí. Ninguna de las asociaciones encontradas son demasiado altas como para pensar que hay dos que miden exactamente lo mismo y eliminar alguno de ellos.

En cuanto al coeficiente de estabilidad, la correlación test-retest a las dos semanas fue de 0,9; en el estudio de la versión original la correlación test-retest a los 14 días fue algo más baja con un valor de 0,78 (Gilliam et al., 2006). Este resultado indica que la versión en castellano del NDDI-E es precisa y que independientemente del momento que se aplique se obtiene la misma medida. La reproducibilidad de los resultados de un test dependen de la variabilidad biológica del hecho observado, la introducida por el propio observador y la derivada del propio test. Este coeficiente cuantifica la intensidad de la asociación lineal entre dos mediciones; pero no proporciona información acerca del acuerdo observado, ni sobre la existencia de diferencias sistemáticas entre las mediciones (Cortés-Reyes et al., 2010).

Para medir la concordancia entre las dos medidas se utilizó el CCI, el índice kappa, la prueba de la t de Student para datos apareados y el método de Blant y Altman. El NDDI-E mostró una concordancia excelente con un valor de CCI de 0,9, lo que indica que el 90% de la varianza de los puntajes depende solo de la variabilidad de los sujetos. El índice kappa que se utiliza para variables categóricas (presencia/ausencia depresión) también determinó una buena concordancia.

Para analizar la posible significación de las diferencias entre los resultados de ambos métodos de medida se realizó la prueba de la t de Student para datos apareados, que demostró que la

diferencia de medias entre los dos momentos no eran estadísticamente significativa ($p = 0,48$). Con lo que se confirma que entre los dos momentos de medición no existe un error sistemático.

En resumen, la estabilidad de las puntuaciones que ofrece la versión en castellano del NDDI-E es elevada, con lo que se concluye que nuestro instrumento funciona bien cuando se repite su aplicación en circunstancias similares.

5. La escala tiene una buena validez concurrente que le hace un buen método de cribado de depresión en epilepsia

La obtención de un AUC de 0.89 representa la buena capacidad que tiene el NDDI-E para diferenciar a aquellos pacientes con epilepsia y depresión de los pacientes que no presentaron depresión. Una prueba ideal con S y E del 100% tiene un área bajo la curva de 1; es decir siempre acierta. Pero, en la clínica una prueba cuya curva ROC tenga un $AUC > 0,9$ se considera muy exacta, entre 0,7-0,9 de exactitud moderada; entre 0,5-0,7 de exactitud baja y por debajo de 0,5 la prueba carece de valor diagnóstico. El AUC obtenido en nuestra muestra es similar al obtenido en la versión original y las otras validaciones idiomáticas del NDDI-E. (tabla 17)

Tabla 17: NDDI-E y sus respectivos valores de exactitud diagnóstica

Versión NDDI-E	AUC
Original	0,94
Versión en Castellano	0,89
Versión en Portugués de Brasil	0,89
Versión en Alemán	0,92
Versión en Italiano	0,94
Versión en Griego	0,91
Versión en Japonés	0,93
Versión en Coreano	0,93

El punto de corte que se identificó con mejor balance en la relación S y E fue de > 13 . Este punto de corte difiere con el obtenido en la versión original, donde se estableció un punto de corte de > 15 . Una probable explicación para este resultado es la poca variabilidad del ítem 4 (“Siento que estaría mejor muerto”); ya que tres cuartas parte de los pacientes respondieron 1 (“nunca”) esto se traduce en una menor puntuación total en la escala.

Otra posible explicación es que si bien el Hospital Clínico San Carlos es un hospital de referencia que recibe un alto porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria, la unidad de Epilepsia también se encarga de una población más variada que incluye pacientes controlados con monoterapia. En nuestro estudio un 60% de los pacientes estaban en monoterapia y un 40% en politerapia; está es una diferencia con el estudio original en donde todos los pacientes que se incluyeron tenían una epilepsia refractaria y estaban en politerapia. Esto se traduce en una población menos afectada que la del estudio original y por lo tanto con puntuaciones totales más bajas en el NDDI-E. Estos mismos hallazgos fueron encontrados en la validación coreana del NDDI-E en donde el punto de corte es 2 puntos más bajo que nuestra validación y 4 puntos por

debajo de la versión en original en inglés (Ko et al., 2012). En el estudio coreano un 40% de los pacientes estaban controlados con medicación y un 40% estaban en monoterapia. Este hallazgo también se replica en la adaptación al italiano y la alemana en donde un 60% y un 40% de los pacientes estaban recibiendo FAE en monoterapia respectivamente (Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012)

Para el tamizaje de enfermedades como en nuestro caso, la depresión mayor, se prefiere disponer de un test de diagnóstico más sensible que específico; para intentar identificar la mayor cantidad de casos. Es importante mencionar que la S y E de la versión en castellano no se modificaron cuando se ajustaron los datos para la edad del paciente o estar recibiendo tratamiento con antidepresivos.

La S es la probabilidad que tiene una prueba de clasificar correctamente a un individuo como enfermo; representa la fracción de verdaderos positivos. Por su contra parte, la E es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo como sano o lo que es lo mismo la fracción de verdaderos negativos. Estas dos propiedades de las pruebas diagnósticas están muy relacionadas entre sí, de tal forma que la S puede incrementarse solamente a expensas de las E. En el caso de variables continuas los valores de S y E se intercambian dependiendo del punto de corte que se elija, de tal forma que si se baja el punto de corte aumentará la S pero disminuirá la E y por su contra parte un punto de corte más alto aumentará la E pero disminuirá la S (Cáceres, 1996). Dependiendo de lo que se desee valorar o el impacto que una condición tenga sobre la salud se elige una prueba muy sensible o muy específica. De tal forma que un test diagnóstico con una alta E (pocos FP) es muy útil para confirmar una enfermedad, mientras que un tes con alta S (pocos FN) es útil para descartar una enfermedad (Tejedor, 2010). En nuestro estudio al ser el NDDI-E una prueba de cribado de depresión mayor, en donde el hecho de no diagnosticar tiene un mayor

impacto debido a todas las implicaciones negativas y el riesgo de suicidio; al elegir el punto de corte se priorizó la S sobre la E. Por norma general lo que se recomienda en este tipo de pruebas es que la S sea mayor al 75% y que la E se encuentre entorno al 75% (Löwe et al., 2004). En la práctica clínica en donde lo habitual es que el diagnóstico de cualquier condición se siga de una decisión terapéutica lo que se recomienda es un abordaje en dos pasos, un test de cribado seguido de una entrevista clínica estructurada. De esta forma se consigue identificar hasta el 98% de los pacientes con depresión en el primer cribado y los pacientes FP pueden ser excluidos en la segunda fase (Löwe et al., 2004).

Los conceptos de S y E permiten valorar la validez de una prueba diagnóstica, sin embargo, carecen de utilidad en la práctica clínica. Lo que complementa esta información son los valores predictivos, que representan la probabilidad de un individuo presente o no una enfermedad o condición determinada con base en un resultado dado por una prueba diagnóstica. De tal forma, tenemos que el VPP es la probabilidad de que un paciente en el que una determina prueba diagnóstica ha sido positiva tenga la enfermedad y el VPN es la probabilidad de que un paciente en el que una prueba diagnóstica ha sido negativa no tenga la enfermedad. La interpretación de los valores predictivos permiten tomar decisiones con respecto a la interpretación de resultados, pero dependen de la prevalencia de la enfermedad. Estas premisas son verdaderas en el caso de una prueba con un resultado dicotómico, en nuestro caso al utilizar un parámetro numérico con puntos de corte definidos a través de la curva ROC cada uno de ellos acompañado por un conjunto de pares correspondientes de S y E, el AUC es el mejor indicador de la capacidad predictiva del test y además es independiente de la prevalencia de la enfermedad (Manterola, 2009).

Cabe mencionar que de las cuatro validaciones europeas del NDDI-E solo en dos de ellas, la italiana y la alemana el punto de corte identificado fue similar al nuestro mayor a 13. Esta similitud

nos hace pensar que existen factores culturales comunes entre estos tres países europeos. Es probable que la depresión en los países europeos todavía sea un tema mal visto por la sociedad y que por el contrario en la sociedad americana al tener una población etnicamente heterogénea se hable de la depresión de una forma más abierta y explícita y esto se traduzca en puntuación total mayor del NDDI-E por ende un punto de corte mayor en la versión original.

En la validación inglesa el punto de corte más adecuado para toda la muestra fue similar al de la versión en inglés mayor a 15, aunque los autores de este artículo comentan que pueden existir punto de cortes diferentes en pacientes ancianos donde recomiendan una puntuación total de 17/18 y en pacientes de minoría étnica el punto de corte recomendado es de 13/14; similar al obtenido en nuestra población (Von Oertzen et al., 2012).

En la tabla 18 se exponen los diferentes puntos de cortes para la versión original y para cada una de las versiones idiomáticas del NDDI-E junto con sus respectivos valores de S y E.

Tabla 18: Puntos de corte junto con sus respectivos valores de S y E

Versión NDDI-E	Puntos de Corte	Sensibilidad	Especificidad
Original	> 15	90 %	81%
Versión en Castellano	>13	84 %	78 %
Versión en Portugués de Brasil	> 15	81,5 %	83,1 %
Versión en Alemán	>13	92 %	86 %
Versión en Italiano	>13	86,2 %	89 %
Versión Inglesa	>15	91,3 %	82,8 %
Versión en Griego	> 15	91 %	81 %
Versión en Japonés	>16	92 %	89%
Versión en Coreano	>11	84,6 %	85,3 %

En el caso de los cuatro países europeos, si bien era esperable encontrar similitudes culturales con la versión italiana al proceder ambas lenguas del latín y al tener una cultura mediterránea similar, llama la atención que la versión alemana tenga el mismo punto de corte. Una posible explicación que al pertenecer estos tres países a Unión Europea existan variables económicas, educativas, estatus social y sistemas sanitarios similares que hacen que éstas tres poblaciones sean más homogéneas. Otra explicación, es que estos tres países tienen en común que la mayoría de su población es católica y es posible que al igual que en la versión en castellano del NDDI-E, hayan respondido más bajo en el ítem que valora suicidio. Aunque está posible explicación no se puede confirmar ya que en ninguno de los otros estudios de validación europeos se hace un análisis de las posibles causas de un punto de corte menor del NDDI-E, ni tampoco como se distribuyeron las respuestas para cada uno de los ítems (Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012). No obstante estos datos dejan en evidencia que las diferencias culturales influyen en la forma en la que los individuos comunican sus percepciones sobre la enfermedad. Como lo describe Mastre: “Las opiniones sobre el estado de salud personal están influidas por la orientación cultural de los sujetos y la impresión de lo que constituye la enfermedad, o bien su impacto varía con la edad, la escolarización, el lenguaje, y la tradición cultural” (Maestre, 2012).

En cuanto al factor cultural las dos validaciones asiáticas que se han realizado hasta el momento del NDDI-E obtuvieron puntos de corte diferentes a la versión original y a las tres versiones europeas. En el caso de la versión coreana se determinó que el punto de corte óptimo era de > 11 y en la versión japonesa era > 16 . Si bien los motivos en las dos validaciones pueden tener un origen multifactorial, una justificación importante para ambos autores es el factor cultural. La hipótesis del estudio coreano es que los pacientes coreanos son más conservadores en la forma que expresan sus emociones por lo tanto el punto de corte es más bajo (Ko et al., 2012) y la

hipótesis japonesa es se trata de una cultura con tendencia a expresar privadamente sus emociones y eligen no reportar ciertos síntomas a sus médicos (Tadokoro et al., 2012). Además de esta hipótesis los autores creen que la población japonesa puede no estimar la severidad e incluso no ser capaces de reconocer los síntomas depresivos (Tadokoro et al., 2012) . Estas hipótesis también explican que la presencia de depresión mayor en la población japonesa con epilepsia sea del 8%; muy por debajo de la encontrada en las otras de poblaciones en las que se ha validado el NDDI-E y de otros estudios comunitarios de depresión en epilepsia.

Es interesante la observación que en los dos países asiáticos existen puntos de corte diferentes, lo que también pone de manifiesto que se deben conocer las diferencias culturales a la hora de realizar estudios de validación de instrumentos de medida. Los instrumentos deben reflejar los valores, creencias, costumbres e ideologías específicas de la cultura en la cual serán utilizados para que se adapten a ella; solo de esta forma la versión original y la versión adaptada pueden medir lo mismo. La sociedad condiciona la forma en la cual conceptualizamos la realidad; cada cultura ve el mundo desde su punto de vista y esto también se refleja en cómo perciben y comunican sus estados de salud y enfermedad (Maestre, 2012). Por lo tanto uno de los principales errores que se cometen al validar un cuestionario está causado por el desconocimiento del país o cultura en la cual el instrumento se va a validar. Por esto motivo una de las principales directrices en la traducción de instrumentos a otro idioma, es que los constructores y editores de tests deben asegurarse que el proceso de adaptación tiene en cuenta las diferencias lingüísticas y culturales entre las poblaciones a las que se dirigen las versiones adaptadas del test (Muñiz et al., 2013).

Por todo lo anteriormente expuesto si bien la experiencia vivida de la depresión es la misma, la expresión de sus síntomas varía dependiendo de la cultura en donde se manifieste (Kleinman y Good, 1985). En palabras de Moreira “la depresión se caracteriza tanto por la universalidad de su

ocurrencia en diferentes culturas a lo largo de la historia de la humanidad, como por su diferenciación de una forma singular de expresión y ocurrencia en cada cultura particular” (Moreira, 2007). En los países occidentales como el nuestro es habitual que los síntomas depresivos se manifiesten desde una perspectiva psicológica y que en las sociedades no occidentales se expresen más los síntomas físicos de la depresión. Por ejemplo, en el país africano de Zambia, preguntar a un paciente de forma directa acerca de sus sentimientos es culturalmente inapropiado y no existen palabras indígenas para describir ciertos estados de ánimo; por lo que se recurre a síntomas somáticos a la hora de evaluar la depresión en esta población (Mbewe et al., 2013). Por este motivo en este país ha desarrollado una escala propia para medir depresión y ansiedad en pacientes con epilepsia, sin embargo se trata de una primera aproximación, la S y la E encontradas están muy por debajo de otros instrumentos tradicionalmente utilizados por lo que en la actualidad no se recomienda su uso de forma rutinaria (Mbewe et al., 2013).

Uno de los principales problemas con los instrumentos de medida es utilizarlos de forma errónea. En este sentido se debe tener claro que el NDDI-E es un instrumento de cribado, por lo que no sustituye el diagnóstico clínico de depresión y un punto de corte > 13 debe dar lugar a que se utilicen otros recursos para confirmar el diagnóstico de depresión mayor. En la práctica clínica lo que se recomienda es un abordaje en dos pasos, el primero de cribado con el NDDI-E para intentar localizar el mayor número de casos y el segundo paso con un abordaje psiquiátrico que identifique a los pacientes verdaderos positivos con depresión mayor.

6. El AFE define una solución unifactorial en la estructura interna del NDDI-E

El AFE se emplea como método estadístico para comprobar la validez de constructo con el objeto de reducir a un número de indicadores operativos en un número inferior de variables

conceptuales. Por lo tanto, es el paso decisivo para verificar la estructura interna de cualquier escala, así como para seleccionar y otorgar significado teórico al conjunto de ítems que componen un test (Martínez-Arias, 1995). La ventaja de este método es que permite saber, no sólo cuál es la estructura factorial, sino cómo representan los ítems los distintos factores, y retirar ítems que no aportan variabilidad a la medición del constructo (Sánchez y Echeverry, 2004).

Previo a emprender el AFE se determinó que la matriz de correlaciones era apropiada a través del test de esfericidad de Bartlett y la medida de adecuación muestral de KMO. En el análisis factorial realizado todas las saturaciones eran superiores a 0.40, por lo que definen muy bien y con gran claridad un único y relevante factor. Este resultado confirma nuestra hipótesis de trabajo exploratoria; en la cual el NDDI-E presenta una estructura interna en donde los seis ítems están agrupados entre sí y miden un único constructo teórico “la depresión”.

Tradicionalmente los instrumentos que se utilizan para valorar depresión están compuestos por cuatro dominios o factores: alteración del ánimo, alteración de la conducta motora, alteración de funciones autónomas y alteración de funciones cognitivas. Uno de los criterios que utilizaron los autores del NDDI-E para definir el constructo depresión; fue que ninguno de los ítems propuestos contuvieran síntomas somáticos como: alteración en el hábito alimentario, moverse más lento o inquietud, alteración en la conducta del sueño, alteración de atención, memoria o bradipsiquia, etc. De esa forma pretendían evitar ítems que pudieran reflejar los efectos adversos producidos por los FAE o que fueran la consecuencia de la propia epilepsia. Se decidió esa medida ya que se considero que estos factores podían actuar como factores de confusión alterando la S y E del instrumento de cribado y por lo tanto afectar la precisión de la prueba (Cole, 2006).

La depresión en pacientes con epilepsia presenta características atípicas que no cumple criterios DSM-IV, por lo que la mayoría de instrumentos que se utilizan para evaluar depresión en

este tipo de población desde un nivel teórico no son instrumentos precisos en esta población. Los síntomas atípicos de la depresión pueden estar debidos a que la alteración neurológica subyacente, en nuestro caso la epilepsia, puede modificar la forma de presentación de una enfermedad psiquiátrica, acentuando unos síntomas y ocultando otros (Mula et al., 2010b). Otra posible explicación para esta sintomatología depresiva atípica, es que los síntomas peri-ictales pueden influir en la semiología de la depresión en estos pacientes (Kanner, 2006).

En cuanto la semiología atípica otra de las características importantes del NDDI-E es la ausencia de ítems que contengan síntomas relacionados con tristeza e irritabilidad. La ausencia de estos ítems tiene importancia clínica, ya que en estudios previos la depresión en pacientes con epilepsia se caracteriza por síntomas de anhedonia, frustración y desesperanza y los síntomas de ánimo deprimido o tristeza son menos frecuentes (Gilliam et al., 2006). Este hallazgo también tiene plausibilidad biológica, ya que en estudios de neuroimagen funcional se ha visto activación del lóbulo temporal anterior durante la tristeza y activación del lóbulo frontal durante la supresión volitiva de la tristeza. Es posible que la disfunción a nivel temporal teniendo intacta la función frontal sea una explicación del por qué los pacientes con epilepsia y depresión tienen menos episodios de tristeza.

Si bien para los autores del NDDI-E la ausencia de síntomas somáticos y de ítems que valoren la tristeza (tabla 19) convierten al NDDI-E en el instrumento ideal para valorar depresión mayor en pacientes con epilepsia; recientemente se ha publicado un estudio que analiza el significado diagnóstico de los síntomas somáticos y no-somáticos en pacientes con epilepsia. Mitchell y cols., (Mitchell et al., 2013) analizaron el valor de los síntomas depresivos en 256 pacientes con epilepsia utilizando tres instrumentos de cribado diferentes para evaluar depresión mayor: el BDI, la escala de depresión de Hamilton y el Cuestionario de Salud del Paciente. Tras

combinar los resultados de los tres cuestionarios los 5 ítems más útiles para el diagnóstico de depresión mayor en estudio para pacientes con epilepsia fueron: moverse o hablar tan lento que otras personas lo notan, poco interés o placer en hacer cosas, sentirse deprimido o desesperanzado, tener dificultad en concentrarse y sentirse cansado o con poca energía (Mitchell et al., 2013). La posible utilidad de los síntomas somáticos en pacientes con epilepsia se percibe cuando se analiza en detalle el porcentaje de respuesta para cada uno de los ítems. Por ejemplo para el ítem “Moverse o hablar tan lento que otras personas lo notan” un 90% de los pacientes deprimidos ratificaron este ítem en comparación con un 6% de los pacientes no deprimidos y para el ítem “Falta de energía” un 54% de los pacientes deprimidos avalaron este ítem frente a un 7% de los pacientes deprimidos (Mitchell et al., 2013).

Según los resultados de este estudio tanto los síntomas somáticos como no somáticos, son útiles para valorar la depresión en pacientes con epilepsia, por lo que su recomendación es que estos ítems no se deberían asumir directamente como “contaminantes” y ser eliminados. Si bien esta es su recomendación, los autores de este estudio reconocen que es difícil establecer si estos síntomas surgen de la propia depresión o de la epilepsia, un problema del que el NDDI-E carece.

Tabla 19: Items que fueron excluidos mediante el análisis discriminante del la versión final del NDDI-E

Items en Inglés		
Nothing is good enough	Tense or nervous	Moody
Feel like crying	Hurt all over	Worried
Afraid to go out	Makes other uncomfortable	Act reckless
Fearful	Sad or blue	Feel like something bad will happen
Disappointed	Feel like killing myself	Racing thoughts
Shaky inside	Need less sleep than usual	People stare at me
Gloomy	Difficulty finding friends	Annoyed at everything
Lonely	I'm blamed for things	Tire when I wake up
No hope	Avoid other people	Other people are unfriendly
Get impatient easily	Edgy	Restless
Agitated	Angry	Prefer to be alone
Can't make decisions	Get upset easily	Tense or nervous
Irritable or cranky	Don't like myself	Have arguments

7. La politerapia se asocia con la puntuación total del NDDI-E

Mediante el modelo de regresión lineal múltiple se identificó que la politerapia fue la única variable que explicaba una porción de varianza en la puntuación total del NDDI-E, manteniéndose constantes las demás variables analizadas. Estos resultados reflejan que las puntuaciones del

NDDI-E son poco influenciables por otras variables. A pesar de la independencia constatada de este instrumento con los fármacos, en nuestro estudio las puntuaciones en el NDDIE-E están relacionadas, si bien sin gran fuerza, con la presencia de una mayor ingesta de fármacos. En el

estudio original se encontró esta misma asociación, detectando que el uso de FAE explicaba un 70% de la varianza (Gilliam et al., 2006). En las otras validaciones del NDDI-E no se llevó a cabo este subanálisis, pero sí analizaron si existían diferencias significativas entre el grupo de pacientes con epilepsia y depresión definida por la MINI y los pacientes con epilepsia y depresión con respecto al número de FAE. De todos los estudios sólo en la validación coreana, en la griega y en la italiana se encontró de forma significativa que los pacientes con depresión estaban más frecuentemente en politerapia. (Ko et al., 2012; Mula et al., 2012). Se desconoce exactamente como la politerapia se relaciona con un mayor riesgo depresión pero, algunas de las hipótesis que se han propuesto como responsables para esta asociación son las complejas interacciones que suceden a nivel bioquímico y la presencia de un mayor número de reacciones adversas lo que condiciona una peor percepción en el estado salud con el consiguiente impacto sobre el ánimo.

Una de las fortalezas del NDDI-E es su "relativa" independencia de la farmacología, pero es muy difícil que las puntuaciones en un cuestionario de depresión no estén algo relacionadas con los fármacos, por lo que la asociación entre la politerapia y el NDDI-E era esperable. El espectro fenomenológico de la depresión mayor en pacientes con epilepsia es complejo con diversas variables interaccionando entre sí y los factores farmacológicos desempeñan un papel muy importante. La influencia de los fármacos no solo va a depender del número de fármacos, sino también del tipo de FAE. En un estudio prospectivo que analizó el impacto que tenía la reducción de politerapia en 40 pacientes con epilepsia, encontraron que el paso de un régimen de politerapia a monoterapia mejoraba el ánimo en la mitad de los pacientes estudiados (Shorvon y Reynolds, 1979). En cuanto al tipo de FAE utilizados se conoce que los fármacos que modulan los receptores gabaérgicos como el fenobarbital o el topiramato de forma más frecuente producen depresión. Por ejemplo, en la validación italiana del NDDI-E se encontró que los pacientes con epilepsia y

depresión definida por la MINI estaban de forma más frecuente en tratamiento con topiramato (Mula et al., 2012).

Al evaluar un paciente con epilepsia y depresión siempre se debe valorar la posibilidad de que los síntomas estén relacionados con los FAE tanto en la cantidad como en el tipo. Esto es fundamental porque una de las primeras aproximaciones en este tipo de pacientes a la hora de evaluar los síntomas depresivos puede ser el cambio a un FAE con efecto positivo sobre el ánimo. Como normas generales lo que se recomienda en cuanto al uso de los FAE para intentar minimizar la incidencia de síntomas depresivos es utilizar monoterapia, titulaciones lentas y dosis terapéuticas bajas.

Se debe también considerar que la politerapia puede ser un marcador de epilepsia refractaria, con lo cual parece lógico que una epilepsia peor controlada pueda influir en la puntuación total del NDDI-E. La frecuencia de los trastornos depresivos es dependiente de la gravedad de la epilepsia, hasta un 50% de los pacientes con epilepsia refractaria presentan una depresión mayor a lo largo de su vida (Kanner, 2008). Así mismo los pacientes con epilepsia y crisis frecuentes son significativamente más propensos a sufrir de depresión que aquellos en remisión (Mula y Schmitz, 2009). Con respecto a esto último la depresión ocurre en el 4% de los pacientes libres de crisis, en el 10% de los pacientes con menos de una crisis al mes y aumenta al 21% en los pacientes con una frecuencia elevada de crisis (Jacoby et al., 1996).

8. Factores de la epilepsia relacionados con la depresión

Dentro de las variables relacionadas con la epilepsia que se han descrito como factores de riesgo para el desarrollo de depresión se encuentran; la etiología de la epilepsia, el tipo de crisis, la frecuencia de crisis, la lateralización del foco la edad del debut y el tiempo de evolución. En este

estudio de todas las variables clínicas analizadas la única en la que se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes con epilepsia y depresión y los pacientes con epilepsia y sin depresión fue el tiempo de evolución; los pacientes con depresión y epilepsia tenían una mediana de evolución de 39 años. En la literatura científica los datos acerca del tiempo de evolución de la epilepsia y su relación con la depresión son dispares, con estudios en los que el riesgo de depresión es mayor cuanto mayor es la evolución y otros en donde no existe esta relación (Grabowska-Grzyb et al., 2006). Es posible que al igual que sucede con la politerapia, el tiempo de evolución de la epilepsia como factor de riesgo para desarrollar depresión este relacionado con la refractaridad de la epilepsia; lo que es un factor de riesgo conocido y ampliamente descrito para depresión en la población con epilepsia. A su vez, es importante mencionar que la refractaridad de la epilepsia depende en gran parte de la etiología de epilepsia y se conoce que la ET en especial la esclerosis de hipocampo presentan de forma más frecuente una depresión mayor a lo largo de su evolución que otras etiologías. Si bien en este estudio se analizaron las etiologías de la epilepsia como factor de riesgo para la depresión mayor, no se encontraron diferencias significativas entre el grupo de pacientes deprimidos y no deprimidos. La ausencia de diferencias esta directamente relacionada con un tamaño pequeño de la muestra.

Aunque no se encontró que ninguna de las etiologías acarrea un mayor riesgo de depresión, por su contraparte ninguno de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática (EGI) en la MINI presentaron una depresión y en el análisis de regresión lineal múltiple este tipo de epilepsia aparecía como un factor protector. El número de pacientes con EGI que participaron en este estudio es pequeño lo que no permite arrojar conclusiones firmes, pero estos resultados apoyan los datos de estudios previos en donde se han identificado que los pacientes con epilepsia focal de forma más frecuente presenta una depresión en comparación con el grupo de pacientes con EGI. En

un estudio que comparó a 20 pacientes con ET y 18 pacientes con una EGI, encontró que el 55% de los pacientes con ET presentaron una depresión en comparación con un 16% del grupo de EGI (Perini et al., 1996). En otro estudio reciente se encontró que los pacientes con EGI en comparación con los ET tenían puntuaciones más bajas en el BDI, lo que indica que estos pacientes tenían depresiones menos graves (Sarkis et al., 2013). Una reflexión que realizan los autores de este artículo es que frecuentemente los pacientes con EGI presentan CTCG lo que puede generar mayor discapacidad con la consiguiente repercusión sobre el ánimo y a pesar de ello estos pacientes están menos deprimidos y tienen depresiones más leves (Sarkis et al., 2013). Esta reflexión nos lleva a pensar que la localización o el sustrato biológico que subyace en cada una de las epilepsias condiciona la frecuencia y la intensidad de los síntomas depresivos. No solamente los pacientes con EGI tienen menos riesgo de depresión en comparación con la ET, también tienen de forma menos frecuente cualquier otro tipo de comorbilidad psiquiátrica. En un estudio multicéntrico en Japón los pacientes con ET tenían una mayor prevalencia de trastornos psiquiátricos en comparación con los pacientes con EGI, con un odds ratio de 3,5 (1,5-8,8) (Matsuura et al., 2003).

9. Los pacientes con epilepsia y depresión están infratratados

Los antidepresivos constituyen la principal alternativa terapéutica para el manejo de la depresión mayor, a pesar de ello en nuestro estudio se encontró que la mitad de los pacientes (48%) no recibían un tratamiento adecuado. Este resultado es una evidencia indirecta de que la depresión mayor en pacientes con epilepsia a menudo es un trastorno infravalorado. Así mismo, este porcentaje es similar a los encontrados en la literatura científica, en donde menos de una cuarta parte de los pacientes con epilepsia y depresión estaban siendo tratados (Boylan et al., 2004; de Oliveira et al., 2010). Por ejemplo, en el estudio realizado por Seminario y cols., (Seminario et al.,

2009) encontraron que un 50% de los pacientes con depresión no recibían un tratamiento adecuado, un porcentaje análogo al nuestro.

El hecho de que los pacientes con epilepsia estén infratratados tiene dos claras vertientes. Por una parte la ausencia de escalas adecuadas o la alta demanda asistencial influyen en el infradiagnóstico de estos pacientes y al no ser identificados no se puede iniciar un tratamiento adecuado. Por otra parte, existe una creencia generalizada de que la medicación antidepresiva reduce el umbral convulsivógeno por este motivo la mayoría de médicos tienen miedo de prescribir este tipo de medicación a pacientes con epilepsia. Esta creencia sobretodo se fundamenta en casos en donde se han utilizado antidepresivos tricíclicos a dosis supra terapéuticas. Sin embargo, se conoce por diferentes estudios clínicos que la mayoría de fármacos antidepresivos cuando se utilizan a dosis terapéuticas son seguros, con una incidencia de crisis menor al 0,5% (Hovorka et al., 2000; Kanner et al., 2000; Thomé-Souza et al., 2007).

Además más allá del efecto beneficioso que estos fármacos tienen sobre el ánimo; algunas evidencias sugieren que pueden tener efecto positivo sobre la propia epilepsia reduciendo el número de crisis (Favale et al., 2003). En un estudio abierto no controlado se pautó fluoxetina a 17 pacientes con una epilepsia refractaria, 6 pacientes quedaron libre de crisis y en otro ensayo de las mismas características se pautó escitalopram a 11 pacientes; nueve pacientes refirieron una reducción de crisis del 50% (Favale et al., 1995, 2003). En la misma línea Specchio y cols., (Specchio et al., 2004) refirieron una reducción de una 37% en las crisis en 39 pacientes con epilepsia y depresión tratados con citalopram .

Lo que también puede respaldar esta convicción atribuida al tratamiento antidepresivo, es el aumento de crisis epilépticas observado en los pacientes con depresión y epilepsia. (Kondziella y Asztely, 2009). Pero se debe tener en mente que la epilepsia y la depresión tienen una relación

bidireccional, por lo que una posible explicación para este fenómeno es que sea la expresión de la propia depresión sobre la epilepsia, ya que estos pacientes suelen tener de media más crisis comiciales en comparación con los pacientes no deprimidos. En una revisión llevada a cabo por la FDA se comprobó esta hipótesis de que los trastornos psiquiátricos por sí mismos se asociaban con una disminución del umbral convulsivógeno y que los antidepresivos podrían tener un efecto protector para el desarrollo de nuevas crisis (Alper et al., 2007). En este estudio se comparó la incidencia de crisis entre pacientes deprimidos aleatorizados a placebo o antidepresivos en estudios de regularización. La frecuencia de las crisis entre los pacientes asignados a placebo fue de 1501.5 crisis /100, 000 años, mientras que la de los pacientes asignados a los antidepresivos fue 534,8 crisis/100, 000 años.

Sobre la base de está evidencia y conociéndose que unos de los factores que más impacto tiene en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia es la depresión, no existe ningún motivo para que se retrase el inicio del tratamiento antidepresivo en estos pacientes. Al existir una relación en ambos sentidos, tal y como ha sido propuesto por algunos investigadores el tratamiento de la depresión puede reducir las crisis epilépticas; y el éxito en el tratamiento de las crisis epilépticas puede reducir la gravedad de la depresión. Los únicos fármacos que podrían tener un efecto pro-convulsivógeno y por lo tanto se desaconseja su uso son la mianserina, el bupropión, la clorimipramina y la maprotilina.

10. La presencia de trastornos depresivos y riesgo de suicidio en nuestra población es similar a otros estudios

La frecuencia de trastornos depresivos en nuestro estudio fue del 26%; de los cuales 20% (25) pacientes cumplían criterios de depresión mayor y 6% (7) de distimia. Este resultado

concuenda tanto con estudios comunitarios poblaciones donde la prevalencia de depresión fue del 17% (Tellez-Zenteno et al., 2007) como con otros estudios en centros terciarios en donde la prevalencia de depresión se encuentra entre un 20 y un 50% (Lambert y Robertson, 1999; Kanner, 2003b) .

Esta frecuencia también es análoga a la del estudio original del NDDI-E en donde un 17% de los pacientes cumplían criterios de depresión mayor y un 4% cumplían los criterios de distimia (Gilliam et al., 2006). Así mismo la presencia de depresión mayor en población española es comparable con los otros dos países europeos con un 17% en la versión alemana y un 24% en la italiana (Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012).

Además, se encontró que hasta un cuarto de la muestra (24%) presentaban riesgo de suicidio, la mayor parte de ellos tenían un riesgo leve. Pero lo que se define como un riesgo de suicidio elevado que incluye aquellos pacientes con riesgo grave y moderado estaba presente en un 9% del total de los pacientes estudiados.

Los pacientes con epilepsia tanto por su propia enfermedad como por la frecuente coexistencia de comorbilidad psiquiátrica tienen un mayor riesgo de suicidio en comparación con la población general (Pompili et al., 2007; Verrotti et al., 2008; Stefanello et al., 2010). Es probable que la fisiopatología del suicidio al igual que en la depresión mayor tenga un origen multifactorial con variables biológicas, constitucionales y psicosociales implicadas. Pero de todos los factores de riesgo que se han identificado, el más importante para suicidio es la historia previa de intento autolítico y la presencia de depresión mayor. Por este motivo es de vital importancia tener herramientas que identifiquen a los pacientes con mayor riesgo para realizar una vigilancia más estrecha y que se puedan tomar medidas preventivas. Si bien el NDDI-E es un instrumento que se ha diseñado de forma exclusiva para valorar depresión mayor, en un estudio australiano se ha

valorado la efectividad de este test para identificar a aquellos pacientes con riesgo de suicidio elevado. En este estudio el NDDI-E con un punto de corte mayor de 15 era capaz de identificar a aquellos pacientes con riesgo de suicidio moderado y grave con una S del 81% y una E del 65.87% (Gandy et al., 2012). Aunque la E está por debajo de lo que se recomienda, dado las consecuencias que tiene el suicidio es esperanzador que tenga una buena S para detectar a los pacientes en mayor riesgo. Este resultado también apoya la utilización del NDDI-E en población con epilepsia, ya que puede también ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de suicidio.

11. Limitaciones del estudio

En lo que respecta a las limitaciones del estudio, estas proceden principalmente de la composición de la muestra en donde la mayoría de pacientes se seleccionaron de forma consecutiva en la consulta monográfica de epilepsia. Para la selección de la muestra no se siguieron criterios de muestreo aleatorio; lo que podría dar un sesgo hacia personas más afectadas con un mayor número de crisis, en politerapia, mayor evolución y con una alta frecuencia de crisis y por lo tanto los resultados podrían no ser representativos para todo el universo de pacientes con epilepsia. Por consiguiente, en evaluaciones futuras se recomienda utilizar el NDDI-E en centros de neurología general y en atención primaria.

Por otra parte la muestra está compuesta por adultos mayores de 18 años, por lo que estos resultados tampoco se pueden extrapolar a adolescentes e infantes, en donde los síntomas depresivos pueden tener características mucho más atípicas. Considerando estas diferencias con la población adulta a finales de este año se ha publicado un estudio preliminar con las propiedades psicométricas de un inventario creado para pacientes que se encuentran en el rango de edad comprendido entre los 10 y los 17 años, que se denomina el NDDI-joven (NDDI-E youth) (Wagner

et al., 2013). El NDDI-E joven esta basado en los ítems del NDDI-E, con él que comparte 4 de los ítems entre los cuales se encuentra la anhedonia una característica esencial de la depresión en pacientes con epilepsia, pero añade 5 ítems nuevos. A diferencia del NDDI-E de adultos contiene ítems que valoran la tristeza como: Me siento triste “I feel sad”; Me siento infeliz “I feel unhappy” Tengo ganas de llorar “I feel like crying”; y los ítems “Me siento culpable” y “Siento que estaría mejor muerto” fueron eliminados del cuestionario final tras realizar un AFE. Un punto de corte de 27 tiene una S del 80% y una E del 71% para el diagnóstico de depresión mayor en este grupo etario.

Otras de las limitaciones es que cuando se utiliza el NDDI-E los médicos deben de estar seguros de que el paciente presenta un coeficiente mayor a 70, ya que este instrumento sólo esta validado para este tipo de pacientes. En este estudio la evaluación del coeficiente intelectual dependió del criterio médico y no se utilizó ningún instrumento específico para medir este aspecto.

Si bien el tamaño muestral de este estudio es el que se recomienda para realizar estudios de validación; se trata de un tamaño muestral pequeño que puede condicionar la significación estadística del análisis y provocar distribuciones poco representativas de los datos en algunas de las variables demográficas analizadas.

Este estudio puede tener problemas de validez externa en su generalización a la población con epilepsia puesto que se ha realizado en una sola ciudad española, con lo que siempre pueden quedar aspectos lingüísticos que pueden ser distintos en otros lugares de España. Sería conveniente poder replicar los resultados de este estudio en otras ciudades españolas.

En este estudio de validación no se estudio la sensibilidad al cambio del NDDI-E, este atributo nos muestra la capacidad que tiene un instrumento de detectar un cambio tras una

intervención terapéutica (Carvajal et al., 2011). En nuestro caso se valorarían como las puntuaciones medias de los sujetos han mejorado, empeorado o no han cambiado tras haber iniciado medicación antidepresiva. Se decidió no realizar este análisis por dos motivos principales. Al ser el NDDI-E un instrumento que se diseñó exclusivamente para cribado de depresión mayor, es posible que no sea una escala adecuada para seguimiento y por lo tanto la sensibilidad al cambio no se pueda valorar. El segundo motivo es que se desconoce la diferencia mínima relevante para conocer la eficacia del tratamiento antidepresivo en estos pacientes, esto es una condición que se debe conocer previo a realizar un análisis de este tipo.

12. Perspectiva actual de la evaluación de la comorbilidad depresión mayor y la epilepsia

En la actualidad los trastornos psiquiátricos en pacientes con epilepsia siguen infradiagnosticados e infratratados. Uno de los principales problemas en cuanto al diagnóstico es que la mayoría de estudios de investigación de depresión mayor en epilepsia han utilizado escalas creadas para la población general como: el BDI, el CES-D, la escala de depresión de Hamilton, el test de depresión Zung, la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAS-D), la escala de clasificación Montgomery-Asberg y el cuestionario de la salud del paciente y es usual que estos cuestionarios contengan síntomas que son difíciles de diferenciar con fenómenos directamente relacionados con la enfermedad de base o con la medicación antiepiléptica.

Si bien todos estos cuestionarios han sido validados al castellano, solo del BDI y el CES-D han sido validados en pacientes con epilepsia aunque no en castellano. A diferencia de estas escalas, el NDDI-E ha sido creado de forma exclusiva para los pacientes con epilepsia teniendo en consideración sus características especiales lo que la convierte posiblemente en el mejor

instrumento para esta población.

Desde su creación el NDDI-E ha sido comparado frente a otras escalas que evalúan depresión mayor en pacientes con epilepsia en dos ocasiones y ha demostrado ser superior. En el primer estudio se evaluó la precisión del NDDI-E frente a la del HAS-D para medir depresión en pacientes con epilepsia; en este estudio la S del NDDI-E (S 81%) fue superior a la del HAS-D (S 43%) (Gandy et al., 2012). En el segundo estudio se compararon tres escalas verbales: el NDDI-E, el BDI, la HAS-D frente a una escala análoga visual (el termómetro 7) para evaluar depresión mayor en pacientes con epilepsia. Si bien las cuatro escalas fueron precisas para el cribado de depresión mayor; el NDDI-E demostró tener una mejor E y un menor número de falsos negativos (Rampling et al., 2012). Además, los autores de este estudio recomiendan el uso del NDDI-E por ser una herramienta de cribado rápido que contiene solo seis ítems, en comparación con los 14 ítems del HAS-D y los 21 ítems del BDI. La longitud del HAS-D y el BDI los convierte en escalas poco prácticas en consultas externas, ya que consumen mucho tiempo.

La adaptación y validación al castellano del NDDI-E es la primera aproximación en nuestro medio para evaluar depresión mayor en epilepsia. Los resultados obtenidos de validez y fiabilidad de nuestra versión cumplen con los estándares aceptados; lo que la convierte en una herramienta útil para el cribado de depresión mayor tanto en contextos clínicos como de investigación. Una de las ventajas por las cuales se seleccionó adaptar el NDDI-E, es que al formar parte de un proyecto de la ILAE se ha traducido y posiblemente se traducirá a otros idiomas, con lo que los resultados que se obtengan con la utilización de la versión en castellano de NDDIE pueden ser comparados de forma más homogénea con los de otros países. Puesto que cada vez es más frecuente que los proyectos de investigación y los ensayos clínicos se realicen en el ámbito internacional, es necesario tener instrumentos homologados y esta es una de las ventajas principales que ofrece la traducción

transcultural de instrumentos de medida.

Otros de las ventajas del NDDI-E es que es una herramienta fácil de utilizar, con un corto tiempo de administración y para la cual no se necesita ningún entrenamiento especial. Estos atributos la convierten en una escala fácil de incorporar en los protocolos de evaluación en pacientes con epilepsia, incluso en sitios con alta demanda asistencial. Además, es una escala no solo disponible para ser utilizada en centros terciarios, si no también se puede incorporar en la atención primaria. Al no necesitar de ningún entrenamiento específico puede ser administrado e interpretado por personal médico que no tenga una formación en trastornos psiquiátricos.

Otro punto interesante del NDDI-E es que a pesar de que no fue creado para ello, se empieza a utilizar para otras indicaciones diferentes de la epilepsia y es posible que sea una herramienta útil para evaluar depresión mayor en otras enfermedades neurológicas. En un estudio en Reino Unido se valoró la utilidad del NDDI-E para el diagnóstico de depresión mayor en pacientes con eventos paroxísticos de origen no epiléptico. En este estudio el NDDI-E demostró tener una consistencia interna adecuada con un alfa de Cronbach de 0,87, un coeficiente de correlación de Spearman de 0,65 y una S y E del 100% para el diagnóstico de depresión mayor (Williams y Bagary, 2012). Dado que es frecuente la concurrencia de eventos paroxísticos de origen no epiléptico y crisis epilépticas, y estos pacientes fueron excluidos tanto en el estudio de original como en las validaciones del NDDI-E; estos resultados apoyan el uso de este cuestionario en este tipo de pacientes.

El instrumento ideal de cribado es aquel que es sensible, específico, fácil de usar y validado en la población que se pretende utilizar. Todas estas características las cumple el NDDI-E por lo que la actualidad se considera a este instrumento como el estándar de oro para cribado de depresión mayor en pacientes con epilepsia. Por este motivo, en el último consenso internacional de práctica

clínica y tratamiento de la comorbilidad psiquiátrica en epilepsia, recomiendan el uso rutinario anual del NDDI-E para detectar depresión mayor en todos los pacientes con epilepsia, sean de diagnóstico reciente o lleven varios años de evolución (Kerr et al., 2011).

La historia clínica sigue siendo la mejor herramienta de diagnóstico, pero el uso de instrumentos de cribado como el NDDI-E alertan al clínico de la posible existencia de una depresión mayor y proporcionan una cuantificación de los signos y síntomas (García-Morales et al., 2008). Teniendo en cuenta su utilidad una vez obtenida una versión en castellano del NDDI-E fiable y válida, la siguiente aproximación es la búsqueda de estrategias para popularizar el uso de este instrumento en la práctica clínica diaria de los neurólogos y médicos españoles que tratan a pacientes con epilepsia. A pesar de que el NDDI-E es un instrumento apropiado, rápido y se reconoce la importancia del manejo de la depresión mayor en paciente con epilepsia; su uso en la práctica clínica no está extendido. En una encuesta realizada a miembros de la Sociedad Americana de Epilepsia, encontraron que un 62% de los epileptólogos no utilizaban ninguna escala de cribado de depresión mayor; y en el caso de utilizar algún instrumento el BDI era el que más frecuentemente se usaba y solo un 5% empleaban el NDDI-E (Shneker et al., 2009).

La epilepsia es un trastorno crónico que requiere un tratamiento a largo plazo por lo que la coexistencia de alguna comorbilidad somática o psiquiátrica suele ser la regla más que la excepción. La comorbilidad somática se refiere a las condiciones médicas y neurológicas que se producen con mayor frecuencia en las personas con epilepsia que en la población general. En comparación a la población general la población con epilepsia tienen entre 2 a 5 veces más riesgo de presentar comorbilidad muy variada entre las cuáles se encuentran: la migraña, la enfermedad cerebrovascular, problemas cardiovasculares, patología gastro-intestinal, enfermedades pulmonares, fatiga crónica, trastornos de personalidad y trastornos del ánimo (Gaitatzis et al., 2012). La co-

ocurrencia de otras enfermedades en una persona con epilepsia puede complicar el diagnóstico y tienen implicaciones pronósticas adversas, como el aumento de las necesidades de atención de salud, disminución de la calidad de vida y una mortalidad más alta. Si bien es cierto que la depresión es la patología psiquiátrica más prevalente en la población con epilepsia, no es la única y a menudo estos pacientes tienen otro tipo de comorbilidad psiquiátrica. Incluso es habitual la asociación de dos patologías psiquiátricas en un mismo paciente, por ejemplo la coexistencia de depresión y ansiedad es frecuente con implicaciones probablemente aditivas en la calidad de vida de los pacientes con epilepsia. Al igual que sucede con la depresión en epilepsia, los otros trastornos psiquiátricos también están infradiagnosticados e infratrados. Por lo que un proyecto futuro siguiendo esta misma línea de trabajo es la creación de inventarios psiquiátricos completos que valoren la patología psiquiátrica teniendo en consideración las características especiales y los problemas de la población con epilepsia.

En definitiva la epilepsia requiere estrategias de tratamiento multidisciplinarias que aborden todas las necesidades del paciente incluyendo un manejo adecuado de la comorbilidad psiquiátrica y en especial de la depresión mayor. Es habitual que cuando se evalúa a un paciente con epilepsia, la atención se centra en la frecuencia y la gravedad de las crisis, motivo por el cual los síntomas psiquiátricos con frecuencia están subestimados. Las aproximaciones que sólo se centran en el control de crisis han demostrado ser ineficaces en muchos de los pacientes, por lo que una de las estrategias que se recomiendan es la identificación temprana de la comorbilidad psiquiátrica y de la depresión mayor con instrumentos de tamizaje adecuados como el NDDI-E. Una vez identificados estos pacientes es recomendable que sean manejados por equipos interdisciplinarios que incluyan un psiquiatra que confirme el diagnóstico de depresión mayor y un psicólogo. Un mejor reconocimiento de los pacientes con epilepsia y depresión mayor permite instaurar medidas

farmacológicos y no farmacológicos adecuadas, lo que a su vez tiene un impacto positivo con un mejor control de las crisis epilépticas, menos efectos adversos de los FAE, mejorar la calidad de vida y disminuir el coste de la asistencia sanitaria.

VI. Conclusiones

Tras el análisis y discusión realizada sobre los resultados obtenidos del estudio, podemos establecer las siguientes conclusiones:

- 1) Se ha obtenido una versión adaptada en castellano del NDDI-E.
- 2) La versión en castellano es válida con un alfa de Cronbach de 0,79 y fiable, con un test-retest de 0,9.
- 3) Se determinó que un punto de corte mayor de 13, tiene una S del 84% y una E del 78%, para la detección de depresión mayor en pacientes con epilepsia en una muestra española.
- 4) El NDDI-E en castellano es una herramienta útil y práctica en el diagnóstico de depresión mayor en pacientes con epilepsia.
- 5) La estructura interna del NDDI-E está compuesta por una solución unifactorial.
- 6) Esta versión es escasamente influible por otros factores; dado que en la regresión múltiple se observa que la puntuación total del NDDI-E sólo se asocia con la politerapia
- 7) Los pacientes con epilepsia y depresión tienen una mayor tiempo de evolución de la epilepsia en comparación con epilepsia y sin depresión.
- 8) Los pacientes con epilepsia y depresión de nuestra muestra están infratrados.

VII. Resumen

Introducción:

La comorbilidad psiquiátrica más frecuente en los pacientes con epilepsia son los trastornos afectivos, en especial la depresión mayor. Entre un 20-50 % de los paciente con epilepsia no controlada y entre un 3-9 % en pacientes con una epilepsia controlada; pueden presentar una depresión a lo largo de su vida (Jacoby et al., 1996). La depresión es más frecuente en pacientes con epilepsias focales y en aquellos con crisis recurrentes (Ettinger et al., 2004; Gaitatzis et al., 2004). En comparación con la población general los pacientes con epilepsia tienen 5-10 veces más probabilidad de tener una depresión mayor a lo largo de su vida (Gilliam et al., 2003; Tellez-Zenteno et al., 2007).

A pesar de que la depresión es un trastorno prevalente, una gran proporción de los pacientes no están diagnosticados o no reciben tratamiento. Este infradiagnostico puede estar debido; a que la depresión en estos pacientes suele presentar características atípicas que no cumplen los criterios del DSM IV; a que es infrecuente que en consultas se realice un tamizaje adecuado de estos trastornos y a que en muchas ocasiones estos síntomas se interpretan como reactivos al diagnostico de epilepsia (Kanner, 2003a) .

Tradicionalmente se clasifican los síntomas depresivos según su relación temporal con el evento epiléptico. De tal forma que los síntomas pueden presentarse antes de una crisis, durante la crisis (depresión ictal) y hasta 120 horas después de una crisis (posictal) (Lambert y Robertson, 1999). Lo habitual es que los pacientes con epilepsia experimenten estos síntomas depresivos de forma interictal y que estos síntomas se manifiesten como: una depresión mayor, una depresión menor, un trastorno distímico o un trastorno bipolar.

La etiología de la depresión tiene un origen multifactorial. Por un lado existen factores

psicosociales como la limitación laboral, estrés o el estigma social producido por el propio diagnóstico de epilepsia. Si bien estas variables pueden influir de forma significativa, parece poco probable que esto sea la única explicación. En estos últimos 10 años sobre la evidencia que han aportado los estudios epidemiológicos se cree que la epilepsia y la depresión tienen una relación bidireccional (Kanner y Balabanov, 2002). En el sentido; que si bien no existe duda alguna que la epilepsia aumenta el riesgo de tener depresión, se conoce que aquellos pacientes con diagnóstico previo de depresión tienen un riesgo aumentado de padecer epilepsia (Hesdorffer et al., 2000). Por lo que se cree que es probable que existan mecanismos patogénicos en común que facilitan la ocurrencia de una en presencia de la otra (Kanner, 2003b). Se cree que la depresión tiene un mecanismo endógeno, en relación con la disfunción cerebral de regiones que regulan el ánimo (Gilliam et al., 2004). Estos mecanismos fisiopatológicos han sido analizados, en estudios epidemiológicos, en modelos animales y con neuroimagen (Kanner et al., 2012b).

Dentro de los posibles mecanismos que se han propuesto en la génesis de la depresión en pacientes con epilepsia epilépticos están: la disfunción del eje HHA, de la vía serotoninérgica rafe medio-hipotálamo y mecanismos neuro-inflamatorios (Pineda et al., 2010). Se debe también tener en consideración que los FAE y la cirugía de epilepsia pueden jugar un rol en la génesis de la depresión bien de forma individual o aditiva con otras variables.

La trascendencia de identificar la depresión es que través de diferentes estudios clínicos se conoce que ésta ejerce un impacto sobre la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, esta relación incluso persiste después de controlar otras variables como la frecuencia de crisis, la severidad u otras variables psicosociales (Boylan et al., 2004; Canuet et al., 2009; Kwon y Park, 2011). La importancia de reconocer la depresión en población con epilepsia no sólo permite un tratamiento adecuado de la misma, sino también ayuda a identificar a aquellos pacientes con riesgo

de suicidio. El suicidio es más frecuente en pacientes con epilepsia cuando se compara con controles y este riesgo incluso es mayor en pacientes que tienen una comorbilidad psiquiátrica asociada (Christensen et al., 2007).

Objetivo:

El objetivo de nuestro trabajo fue traducir y validar al castellano el cuestionario NDDI-E y conocer sus variables psicométricas en una población española con epilepsia.

Materiales y Métodos:*Participantes:*

Un total de 121 pacientes que asistieron a la consulta monográfica del Epilepsia del Hospital Universitario Clínico San Carlos de Madrid, fueron incluidos de manera consecutiva en este estudio. Los criterios de inclusión fueron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico actual de epilepsia que fueran capaces de dar su consentimiento informado y de comprender el cuestionario. Se excluyeron aquellos que presentaban una comorbilidad médica o psiquiátrica clínicamente significativa, que tuvieran diagnóstico pasado de epilepsia y que en el momento actual no estén tomando FAE, existencia constatada o sospecha alta de eventos paroxísticos de origen no epiléptico, con retraso mental (Coeficiente intelectual < 70), que fueran incapaces de realizar los cuestionarios del estudio o de firmar el consentimiento informado. Todos los pacientes fueron evaluados con una entrevista estructurada y un examen neurológico. Así mismo todo los pacientes se les había realizado una RM cerebral con protocolo de epilepsia y un electroencefalograma basal. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado previo a su inclusión en la investigación.

Instrumentos de Medida:

La MINI es una breve entrevista estructurada que explora 17 trastorno psiquiátricos de

acuerdo con los criterios del DSM-IV y el IC-10. Para cada trastorno existen 102 preguntas de selección que descartan el diagnóstico cuando se responde negativamente. El MINI se utilizó como estándar de oro para el diagnóstico de depresión mayor.

El NNDI-E es un instrumento desarrollado para la detección rápida de depresión creado y validado por Gilliam y cols. (Gilliam et al., 2006). El cuestionario consta de seis ítems con cuatro posibles respuestas. Una puntuación mayor de 15 tiene una especificidad del 90%, sensibilidad de 81% y un valor predictivo positivo de 0,62 para el diagnóstico de depresión mayor. La consistencia interna de la NDDI-E es de 0,85 y la consistencia de test-retest es de 0,78. La mayor ventaja que ofrece este instrumento es que su resultado no se encuentra influido por los efectos adversos de los FAEo por síntomas relacionados con la epilepsia.

Diseño del estudio:

El procedimiento de validación al castellano del NDDI-E se compuso de 5 fases que son las que se detallan a continuación:

Autorización: Se obtuvo la autorización escrita del Dr. A.M. Kanner, uno de los coautores originales y que tiene los derechos de autor del NDDI-E para su traducción.

Fase de traducción: La adaptación del NNDI-E al castellano se llevó a cabo mediante la técnica de Brislin para la traducción de cuestionarios a otro idioma. La traducción se realizó con la participación de 4 traductores bilingües, nativos y que no estaban familiarizados con el instrumento a validar. Primero se realizó dos traducciones directas del inglés al español de forma independiente por dos traductores con dominio en ambos idiomas, con lo que se obtuvieron dos versiones en castellano. Partiendo de estas dos primeras versiones, otros dos traductores tradujeron de forma inversa el NDDI-E del castellano al inglés. Posteriormente, las 4 traducciones fueron comparadas

entre sí y sometidas a discusión buscando diferencias hasta obtener una versión en castellano consensuada del test. Finalmente, para conseguir una equivalencia esta primera versión consensuada se cotejó con la versión original.

Fase piloto: La versión traducida del NDDI-E se probó en 20 pacientes con diagnóstico de epilepsia que cumplieran los mismos criterios de inclusión y exclusión que la muestra a estudio. El estudio piloto se utilizó para valorar la comprensión de los ítems de la escala e identificar la posible existencia de discrepancias. En caso de incomprensión de alguno de los ítems, estos se podían modificar para obtener la versión final del instrumento. Durante esta fase se evaluó la practicidad del instrumento, la facilidad de puntuación y el tiempo necesario para completarlo.

Fase de Validación del NDDI-E: Durante esta fase todos los pacientes fueron evaluados con el módulo A de la MINI y la versión traducida al español del NDDI-E. Con la MINI se valoró, distimia y riesgo de suicidio. Esta fase se utilizó para medir la consistencia interna, la validez de criterio y la validez de constructo.

Fase de Fiabilidad: Un subgrupo compuesto por 40 pacientes se citó en menos de 15 días para realizar un re-test del NDDI-E. Esta fase se utilizó para medir el coeficiente de estabilidad.

Estudio descriptivo:

Todos los pacientes fueron evaluados con una entrevista médica estructurada en la que se obtuvieron los datos demográficos, antecedentes patológicos personales y historia de la epilepsia. Con estas variables demográficas y clínicas se realizó un subestudio, donde se determinó si existían diferencias significativas entre el grupo de pacientes con epilepsia y depresión definida por la MINI en comparación con los pacientes con epilepsia y sin depresión. Así mismo, se utilizaron este conjunto de variables para establecer la relación que existía entre estos factores y la

puntuación final del NDDI-E.

Análisis estadístico:

Se creó una base con todos los datos y para el análisis estadístico se utilizó el SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$ (dos colas).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas y clínicas. Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen con su media y DE. Las variables cuantitativas que muestran la distribución asimétrica se resumen por medio de su rango intercuartílico (RIC). La asociación entre variables cualitativas se evaluó por el ensayo χ^2 o la prueba exacta de Fisher. Para las variables cuantitativas, las medidas fueron comparadas mediante la t de Student o la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney si las variables cuantitativas no se ajustaban a una distribución normal.

Se analizaron las características de aceptabilidad del NDDI-E a través de una batería de pruebas basada en el proceso de respuesta y se estudió la capacidad de discriminación de los ítems del cuestionario a través del cálculo del ID

Los métodos por lo cuales se determinaron la validez del NDDI-E incluyeron: la validez de criterio y la validez de constructo. Para evaluar la validez de criterio se utilizó como estándar de oro para diagnóstico de depresión mayor la MINI. Para clasificar correctamente al paciente en categorías tener o no tener sintomatología depresiva se realizó un análisis ROC. En función de las coordenadas de la curva ROC se calcularon la S y E junto a sus intervalos de confianza al 95% para cada uno de los puntos de corte.

Para explorar la validez de constructo se utilizó el análisis factorial; previo a realizar este análisis se estudiaron las interrelaciones lineales entre las variables mediante la prueba de

esfericidad de Bartlett y el índice de adecuación KMO.

La fiabilidad del NDDI-E se determinó a través de la consistencia interna mediante el coeficiente alfa de Cronbach, el coeficiente de correlación de Pearson para la relación entre cada uno de los ítems y la puntuación total y el coeficiente de estabilidad (test-retest).

Estudio analítico sobre la influencia de factores asociados al NDDI-E.

Se valoró la relación que existe entre la puntuación total del NDDI-E como variable continua y el resto de variables mediante un análisis univariado. Para la comparación de medias entre variables con dos grupos se utilizó el test de la t de Student, y para variables de más de dos grupos el ANOVA de un factor. Las variables que presentaron en el análisis univariado una $p \leq 0,05$ fueron analizadas con un modelo de regresión lineal múltiple.

Resultados:

Variables demográficas y clínicas:

Un total de 121 pacientes participaron en el estudio. Según la escala MINI se estableció un diagnóstico de depresión mayor en 20 % (25) y distimia en 5,7 % (7) de los pacientes. Se detectó un riesgo de suicidio en un 24% de los pacientes; presentando un riesgo leve 14,8 % , un riesgo moderado 5,7 % y un riesgo grave 3.3%

No se observaron diferencias significativas respecto al sexo, la edad, etiología, tipo de epilepsia, tipo de crisis, horario de las crisis, o el número de FAE entre el grupo de los deprimidos versus los no deprimidos. La mediana del tiempo de evolución de los pacientes deprimidos fue de 39 años (RIQ 18-48) y en los pacientes no deprimidos fue de 19 años (RIQ 7-38); con una p 0,008). En el grupo de los pacientes deprimidos 12 (48%) estaban recibiendo medicación antidepresiva y en el grupo de no deprimidos 13 (13%) estaban recibiendo antidepresivos.

Propiedades psicométricas y diagnósticas NDDI-E:

La validez interna de la versión en español del NDDI-E fue buena (alfa de Cronbach=0,78), lo que indica que todos los ítems del NDDI-E se asocian de forma significativa y positiva en la puntuación final del cuestionario. Ninguno de ellos incrementa el alfa si fueran eliminados.

El análisis de la consistencia interna del NDDI-E utilizando el test de correlación de Pearson, mostró una relación lineal positiva moderada entre los ítems con valores entre 0,3-0,5.

El área bajo la curva ROC fue de 0,89 (95% IC 0,84-0,95). Si bien el puntaje sugerido por la versión en inglés del NDDI-E era mayor de 15, a partir de nuestros datos con la versión en español, un punto de corte mayor de 13 fue identificado como el valor potencialmente más certero para el diagnóstico de depresión mayor con esta herramienta, asociado al mejor balance entre S y E. Acorde a esto; con un puntaje de corte mayor de 13 detectamos depresión mayor con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 78%.

Tanto la medida de KMO (0.821) como la prueba de esfericidad de Bartlett (Chi-cuadrado de 168.099, gl=15, sig.= 0.000) son adecuadas para permitir la solución factorial correspondiente. El AFE de componentes principales de la escala NDDI-E muestra una solución factorial de un único factor con un autovalor de 2,91 y un porcentaje de varianza del 48,68%

El CCI calculado a partir de un ANOVA para medidas repetidas fue de 0,93 (0,87-0,96) con una $p < 0,01$. El test de correlación de Pearson para las dos medidas del NDDI-E fue de 0,9 con una $p < 0,01$. La media de puntuación en la primera medida del NDDI-E fue de 12,70 y en la segunda medida fue de 12,78, con una diferencia de medias entre los dos momentos no estadísticamente significativa (diferencia -1,75 , $p = 0,48$ IC 95% (-0, 68-0,339)

Factores relacionados con la puntuación total del NDDI-E

Se realizó un análisis mediante un modelo de regresión lineal múltiple para estudiar que factores se relacionaban con la puntuación total del NDDI-E. Según este modelo la única variable que se asociaba de forma independiente y significativa con la depresión definida por el NDDI-E fue la politerapia.

Discusión:

Durante el proceso de adaptación del NDDI-E al castellano no se encontraron problemas importantes en la traducción o adaptación del contenido de las preguntas. Se comprobó que el NDDI-E es una escala sencilla de utilizar y no se necesitó de ningún entrenamiento especial; lo que la convierte en una escala accesible para médicos y neurólogos que no estén familiarizados con la psiquiatría o la epilepsia.

En cuanto a la aceptabilidad del NDDI-E la mayor parte de los pacientes consideraron que se trataba de una escala fácil de contestar y con una baja aversión; lo que permitió que se computaran el 100% de los datos. El tiempo que se empleó para completar el NDDI-E fue entre 1-3 minutos; al ser una escala de aplicación rápida se puede utilizar de forma óptima para el cribado de depresión mayor en entornos clínicos con alta demanda asistencial.

La adaptación y validación al castellano del NDDI-E es la primera aproximación en nuestro medio para evaluar depresión mayor en epilepsia. Los resultados obtenidos de validez y fiabilidad de nuestra versión cumplen con los estándares aceptados y son similares a la versión original y a las otras versiones idiomáticas del NDDI-E; lo que la convierten en una herramienta útil para el cribado de depresión mayor en epilepsia.

La obtención de un área bajo la curva de 0.89 representa la buena capacidad que tiene el

NDDI-E para identificar a los pacientes con epilepsia y depresión de los pacientes que no presentaron depresión. La versión en español del NDDI-E tiene un punto inferior de corte que el sugerido por la versión original en inglés. Una posible hipótesis para esta diferencia es que en el ítem 4 “siento que estaría mejor muerto”; 3/4 de la muestra respondieron “nunca”. Esto puede dar un efecto suelo y afectar a la puntuación total de los ítems. Este ítem no se puntuó de forma diferente. La hipótesis que puede explicar este resultado es cultural, ya que en nuestra sociedad el suicidio tiene una connotación negativa por razones religiosas.

La frecuencia de trastornos depresivos en nuestro estudio fue del 26%; de los cuales 20% (de los pacientes cumplían criterios de depresión mayor y 6% de distimia. Este resultado concuerda con estudios comunitarios poblacionales donde la prevalencia de depresión fue del 17% (Tellez-Zenteno et al., 2007). Así mismo la presencia de depresión mayor en nuestro estudio es similar al estudio original y a la versión alemana e italiana del NDDI-E (Gilliam et al., 2006; Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012).

En nuestro estudio se encontró que la mitad de los pacientes no recibían un tratamiento antidepressivo, este resultado es una evidencia de que la depresión mayor en pacientes con epilepsia es un trastorno infravalorado. Este porcentaje es similar a los encontrados en la literatura científica, en donde menos de una cuarta de los pacientes con epilepsia y depresión estaban siendo tratados (Boylan et al., 2004; Seminario et al., 2009; de Oliveira et al., 2010)

Los pacientes con epilepsia tanto por su propia enfermedad como por la frecuente coexistencia de comorbilidad psiquiátrica tienen un mayor riesgo de suicidio en comparación con la población general (Pompili et al., 2007; Verrotti et al., 2008; Stefanello et al., 2010). En este trabajo se encontró que hasta un cuarto de la muestra presentaban riesgo de suicidio, la mayor parte de ellos

tenían un riesgo leve, pero hasta un 9% de los pacientes tenían un riesgo entre grave-moderado.

En el modelo de regresión lineal múltiple se identificó que la politerapia, si bien sin gran fuerza, esta relacionada con la puntuación total del NDDI-E, manteniéndose constantes las demás variables analizadas. Estos resultados reflejan que las puntuaciones del NDDI-E son poco influenciadas por otras variables.

En lo que respecta a las limitaciones del estudio, estas proceden principalmente de la composición de la muestra en donde la mayoría de paciente se seleccionaron de forma consecutiva en la consulta monográfica de epilepsia de un hospital terciario. Esto puede haber dado un sesgo de selección hacia pacientes con epilepsia más graves, no reflejando poblaciones con epilepsia menos afectas. Por otra parte la muestra está compuesta por adultos mayores de 18 años, por lo que estos resultados tampoco se pueden extrapolar a adolescentes e infantes. Otras de las limitaciones es que cuando se utiliza el NDDI-E los médicos deben de estar seguros de que el paciente presenta un coeficiente mayor a 70, ya que este instrumento sólo está validado para este tipo de pacientes.

El tamaño de la muestra de este estudio es pequeño lo que puede condicionar la significación estadística del análisis y provocar distribuciones poco representativas en algunas de las variables demográficas analizadas

Para concluir el instrumento ideal de cribado es aquél que es sensible, específico, fácil de usar y validado en la población que se pretende utilizar. Todas estas características las cumple la versión en castellano NDDI-E por lo que se recomienda que se utilice este instrumento como estándar de oro para el cribado de depresión mayor en pacientes con epilepsia y de esta forma ayudar a una mejor identificación y manejo de los trastornos depresivos en epilepsia.

VIII. Abstract

Introduction:

Affective disorders specially depression are the most frequent psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. Different studies have shown that in comparison with general population, patients with epilepsy have 5-10 times more probability to have a depression (Gilliam F. et al., 2003; Tellez-Zenteno et al., 2007). The lifetime prevalence of depression in patients with a refractory epilepsy is 30-50% and in patients with a controlled epilepsy is between 3-9% (Jacoby et al., 1996). Depression is more frequent in patients with focal epilepsy and in those patients with uncontrolled seizures (Ettinger et al., 2004; Gaitatzis et al., 2004).

Despite the high prevalence of depression in epilepsy, it is under-recognized and under-treated. The underestimation of this pathology and therefore its lack of treatment, is a major problem in these patients. Depression has a negative impact in health-related quality of life; even after controlling for seizure frequency, severity and other psychosocial variables ;it is also related to the evolution of the disease (Hitiris et al., 2007) and it increases health care costs (Cramer et al., 2004). For all these reasons it is very important an early detection of depression to initiate an appropriate treatment and to identify the presence of risk factors for suicide (Christensen et al., 2007).

The reasons for this underdiagnosis may be related, as noted by Kanner , (Kanner, 2003a) with the fact that depression in these patients usually presents with atypical features that do not meet DSM IV criteria, the lack of appropriate scales for assessing psychiatric disorders in patients with epilepsy, and the difficulty of detecting these affective disorders in the clinical practice.

To overcome the difficulty of diagnosis, in 2006, Gilliam and colleges developed a brief, simple to administer screening tool for major depression in patients with neurological disorders:

The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) (Gilliam et al., 2006). The advantage of this test is the short time needed for administration and the lack of relationship between the outcome of this instrument and the adverse effects of antiepileptic drugs .(Friedman et al., 2009; de Oliveira et al., 2010)

Objective:

The objective of our study was the adaptation and validation into Spanish (translation and quality of psychometric properties) of the NDDI-E in patients with epilepsy.

Methods:

Participants:

A total of 121 outpatients that assisted to the Epilepsy Section of the Hospital Universitario Clinico San Carlos Madrid, Spain, were included consecutively in this study. The Hospital Clinico San Carlos is a tertiary care public center, that annually treats patients with epilepsy . Both the study protocol and the informed consent were approved by the ethics committees of the center.

The following inclusion criteria were established: 18 years or older, current diagnosis of epilepsy requiring treatment, being able to give their written informed consent and to comply with the study protocol. Those patients with clinical significant neurological o psychiatric disorder that would not be able to provide informed consent or understand the questionnaires were excluded. All of the participants were evaluated with a structured interview and a complete neurological exam. All of them had been previously studied with a cerebral magnetic resonance (MRI) with epilepsy protocol, a laboratory test and a basal electroencephalogram (EEG). All patients gave their written informed consent before being included in the study.

Instruments:

The MINI is the most widely used and validated screening tool for the study of psychiatric disorders. Is a brief interview that studies 17 psychiatric disorders in agreement with criteria of the DSM-IV and the IC-10. MINI was used as the gold standard for the diagnosis of current mayor depressive disorder (Bobes J., 1998; Sheehan et al., 1998)

The NDDI-E is a questionnaire designed as a rapid diagnostic method of depressive symptoms consisting of six items with four alternatives responses (see Table 1). Current major depression is diagnosed with a cutoff score higher than 15 (the minimum and maximum score is between 6 and 24 points). This test shows a specificity (E) 90%, a sensitivity (S) of 81% , a positive predictive value (PPV) of 62% and a negative predictive value (NPV) of 96% for the diagnosis of major depression. The internal consistency of the NDDI-E is 0.85 and test-retest reliability is 0.78 (Gilliam et al., 2006).

Study Design:

The validation procedure of the Spanish version of the NDDI-E is composed of 5 stages which are listed below:

Authorization: We obtained written permission from Dr. AM Kanner, one of the original authors and also this author has the copyright of the NDDI-E for translation.

Translation: The adaptation of the Spanish version of the NNDI-E was carried out by Brislin technique (Brislin, 1970)for the translation of questionnaires into other languages. The adaptation of the spanish version of NDDI-E, was achieved through two translations from English to Spanish, followed by two reverse translations from English to Spanish; with the participation of independent bilingual translators who were not familiar with the instrument. Subsequently, the four translations were analyzed and necessary changes were made to produce the first Spanish version of the test.

Finally, to get an equivalence this first version was compared with the original version and prepared the final Spanish version after consultation with the authors of the English version.

Pilot Phase: The translate version of the NDDI-E was implemented in 20 patients with diagnosis of epilepsy who met the same inclusion and exclusion criteria of the study sample. The objective of this phase was to ensure that participants interpreted each item as originally intended. In case of misunderstanding of some of the items, these could be modified to obtain the final version of the instrument. During this phase we also evaluated the practicability of the instrument.

Validity Phase: Depression was evaluated using the module A of the MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) and the Spanish version of NDDI-E. Dysthymia and suicide risk was also assessed with the MINI. All of the questionnaires were administered by a neurologist with experience in Epilepsy. This phase was used to measure internal consistency, criterion validity and construct validity

Reliability phase: A subgroup of 40 patients was cited in less than 15 days for a re-test of NDDI-E. This phase was used to measure the test-retest coefficient

Descriptive study: All of the patients were evaluated with a structured medical interview that was used to obtained demographic data, personal medical history and history of epilepsy. These variables were used in a sub study, which determined whether there were significant differences between the group of patients with epilepsy and depression defined by the MINI compared to the epilepsy patients without depression. Likewise, this set of variables were used to establish the relationship that existed between these factors and the final score of NDDI-E.

Statistical analysis:

Data were analyzed using the SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). Values of

$<0,05$ (two tails) were considered significant. We performed a descriptive analysis of demographic and clinical variables. Percentages for qualitative variables and calculation of centralization and dispersion measures for numerical variables were estimate. For comparison of categorical variables between depressed and non-depressed groups the test of Pearson's X^2 and Fisher's exact test were used. For comparison of means of quantitative variables T-student and the non parametric U of Mann-Whitney were used. We analyzed the characteristics of acceptability NDDI-E through a battery of tests based on the response process and studied the discrimination ability of the questionnaire items by calculating the discrimination index

To correctly classify the patient into categories (having or not having depression) an analysis of ROC (Receiver Operating Characteristic) was performed.

To explore the construct validity of the internal structure of the NDDI-E an exploratory factor analysis was used, prior to carrying out this analysis we studied the linear relationships between variables by Bartlett's test of sphericity and the KMO ratio.

The reliability of NDDI-E was determined through internal consistency using the Cronbach's alpha coefficient, the Pearson correlation coefficient for the relationship between each of the items and the total score and the test-retest coefficient.

We evaluated the relationship between the total score of NDDI-E as a continuous variable and the other variables by a univariate analysis. For comparison of means between two groups of variables t Student was used and for variables with more than two groups, the one-way ANOVA. The variables that presented in the univariate analysis with $p \leq 0.05$ were analyzed with a multiple linear regression model.

Results:

Demographic and clinical variables

A total of 121 patients participated in this study. The median age was of 42,3 (IQR 34,8-62,3). A 66% were women and the 34% men.

Using the MINI a diagnosis of current major depressive disorders was established in 20% (25) and dysthymia in 5,7% (7) of the patients. Suicidal risk was detected in 24% of the patients (low risk 14,8, moderate risk 5,7% and high risk 3,3%). The NDDI-E detected major depression in 22,3 (27), the mean score in depressed patients was of 17,44 and in non-depressed patients was of 10,93.

There were no significant differences between depressed and non-depressed groups with respect to sex, age, etiology, type of epilepsy, schedule of seizures, mean time of evolution of epilepsy, number of antiepileptics drugs and treatment of depression. In the depressed group 12 (48%) were taking antidepressants and the other half were not receiving treatment.

Patients selected to participate in this study did not report any difficulty in understanding the Spanish translated version of NDDI-E

Psychometric and diagnostic variables:

The internal consistency was adequate for the NDDI-E with an Cronbach's α of 0.78. All items were associated similar and significant with the total score, and their removal did not increase the alpha if they were eliminated. The analysis of the internal consistency of NDDI-E using the Pearson correlation test showed a moderate positive linear relationship between the items with values between 0.3-0.5.

ROC analysis of the NDDI-E showed an area under the curve of 0,89 (95% CI 0,84-0,95). Even though the score suggested by the English version of NDDI-E (Gilliam et al., 2006) for the diagnosis of major depression was greater than 15, based on our data of the Spanish version, the cutoff point of 13 was identified as potentially the more accurate value with the best balance between sensitivity and specificity. At a cutoff score > 13 had a S of 84%, a Sp of 78%, a PPV of 64.7%, and NPV of 92.2%.

Both the KMO measure (0.821) and the Bartlett's test of sphericity (Chi-squared de 168.099, $df = 15$, sig. = 0.000) were suitable for an exploratory factor analysis. The main components of the NDDI-E shows a single-factor solution with a eigenvalue of 2.91 and this factor explained 48.68% of the extracted variance, indicating that the remaining factors accounted for a negligible amount of variance.

The intraclass correlation coefficient calculated from an analysis of variance for repeated measures was 0.93 (0.87-0.96) with a $p < 0.01$. The Pearson correlation test for the two measures of NDDI-E was 0.9 with a $p < 0.01$. The mean score on the test of NDDI-E was 12.70 and the mean for the re-test was 12.78, with a mean difference between the two times not statistically significant.

According to the multiple regression linear model the only variable that was associated independently and significantly with depression defined by the NDDI-E was the polytherapy.

Discussion:

During the adaptation process of the Spanish NDDI-E found we did not found major problems in the translation or adaptation of the content of the questions. We ascertain that the NDDI-E was an easy instrument and there was no need for any special training. These characteristics made the NDDI-E a feasible instrument for medical practitioners and neurologists

unfamiliar with psychiatry or epilepsy.

Most of the patients felt that the NDDI-E was easy to answer and with a low aversion, which allowed to compute 100% of the data. No major differences were reported by the participants in regard to the administration of the Spanish version of the NDDI-E. The NDDI-E is a brief scale, the time to complete the questionnaire was between 1-3 minutes, this instrument can be used optimally for the screening of major depression in busy clinical settings.

The results of validity and reliability of the Spanish version of the NDDI-E meet the accepted standards and are similar to the original version and other language versions of NDDI-E, makes an efficient tool for the screening of major depression in epilepsy.

The area under de ROC curve of 0,89 represent the good ability of the NDDI-E to discriminate between those patients with epilepsy and depression and those with epilepsy and no depression. The Spanish version of the NDDI-E had an optimal cut off point of > 13 , one point lower of the cut off point suggested by the original English version. One possible explanation for this difference is that item 4 “Siento que estaría mejor muerto”; $\frac{3}{4}$ of the participants answer “nunca”. This result can have a floor effect and influence the final score of the NDDI-E. This item was not score in a different way. The hypothesis for this behavior is probably cultural, because in our society suicide has a negative connotation for religious reasons.

The frequency of depressive disorders in our study was of 26%, 20% had major depression and 6% dysthymia. These results are analog to communitary population studies where the prevalence of depression was of 17% (Tellez-Zenteno et al., 2007). Alike, the presence of mayor depression in our study is very similar to the original english study and the italian and german version of the NDDI-E (Gilliam et al., 2006; Metternich et al., 2012; Mula et al., 2012).

In our study half of the patients were not receiving antidepressants, this result is an evidence that often major depression in epilepsy is an unrecognized pathology. This percentage is similar to the scientific literature, where only one quarter of the patients with epilepsy receive a proper treatment for depression (Boylan et al., 2004; Seminario et al., 2009; de Oliveira et al., 2010).

Patients with epilepsy have an increased risk of suicide in comparison to the general population, the risk of suicide is particularly high in those patients with comorbid psychiatric disease (Pompili et al., 2007; Verrotti et al., 2008; Stefanello et al., 2010). In our study we found that one quarter of the sample have a risk of suicide, most of them had a slight risk, but up to 9% of the patients had a severe-moderate risk.

In the linear regression multiple model only the polytherapy was identified as related to the NDDI-E and the other variables did not affect the total score. These results show that the total score of the NDDI-E is little influenced by other variables and reflects only the symptoms due to genuine depression.

A limitation of our study is that all patients were drawn from a tertiary care hospital, and this population is not fully representative of the broader population of patients with epilepsy. Also the sample was composed of adults older of 18, so our results should not be used in children and teenagers who usually have atypical presentations of depression. Furthermore, when using these instruments, clinicians must be certain that the patient's IQ is >70 , as this instrument was only validated in such of patients.

The sample size of this study is small this can determine the statistical significance of the analysis and provoke unrepresentative distributions results in some of the demographic variables analyzed.

Finally to conclude, the ideal screening tool should be sensitive, specific, practical and validated in the population to be screened. All of these characteristics are fully filled by the Spanish version of the NDDI-E, so this study encourages the use of this screening tool to help identify major depression in a satisfactory way and lead to better recognition of this disorder in epilepsy.

IX. Bibliografia

- Adams SJ, O'Brien TJ, Lloyd J, Kilpatrick CJ, Salzberg MR, Velakoulis D. Neuropsychiatric morbidity in focal epilepsy. *Br J Psychiatry*. 2008;192:464-9.
- Adell A, Celada P, Abellán MT, Artigas F. Origin and functional role of the extracellular serotonin in the midbrain raphe nuclei. *Brain Research Reviews*. 2002;39:154-80.
- Albano C, Cupello A, Mainardi P, Scarrone S, Favale E. Successful treatment of epilepsy with serotonin reuptake inhibitors: proposed mechanism. *Neurochem Res*. 2006;31:509-14.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62:345-54.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR: 4th Edition Text Revision*. American Psychiatric Pub; 2000.
- Arias RM. *Psicometría: Teoría de Los Tests Psicológicos y Educativos*. Editorial Síntesis, S.A.; 1995.
- Barone P. Treatment of depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18 Suppl 1:11-5.
- Barrero-Hernández FJ, Muñuzuri-Sanz D, Casado-Torres A. [A descriptive study of intrahospital neurology service consultations]. *Rev Neurol*. 2003;36:1001-4.
- Bartfai T, Sanchez-Alavez M, Andell-Jonsson S, Schultzberg M, Vezzani A, Danielsson E, et al. Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1113:173-7.
- Beck AT, Steer R, Garbin M. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory. Twenty-five years of evaluation. *Clinical psychology review*. 1988;8:77-100.
- Beck AT, WARD CH, MENDELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- Beck, Steer, R.A, Brown, G.K. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, Texas: Psychological Corporation; 1996.
- Bell GS, Gaitatzis A, Bell CL, Johnson AL, Sander JW. Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia*. 2009;50:1933-42.
- Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol Med*. 1992;22:607-15.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised

- terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
- Berg AT, Shinnar S, Testa FM, Levy SR, Smith SN, Beckerman B. Mortality in childhood-onset epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:1147-52.
- Bettler B, Kaupmann K, Mosbacher J, Gassmann M. Molecular Structure and Physiological Functions of GABAB Receptors. *Physiol Rev*. 2004;84:835-67.
- Blumer D. Dysphoric disorders and paroxysmal affects: recognition and treatment of epilepsy-related psychiatric disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2000;8:8-17.
- Blumer D, Montouris G, Davies K. The interictal dysphoric disorder: recognition, pathogenesis, and treatment of the major psychiatric disorder of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5:826-40.
- Bobes J. A Spanish validation study of the mini international neuropsychiatric interview. *European Psychiatry*. 1998;13:198s-199s.
- Boer K, Spliet WGM, van Rijen PC, Redeker S, Troost D, Aronica E. Evidence of activated microglia in focal cortical dysplasia. *J Neuroimmunol*. 2006;173:188-95.
- Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*. 2004;62:258-61.
- Bragatti JA, Torres CM, Londero RG, Assmann JB, Fontana V, Martin KC, et al. Prevalence of psychiatric comorbidities in temporal lobe epilepsy: the value of structured psychiatric interviews. *Epileptic Disord*. 2010;12:283-91.
- Brislin RW. Back-Translation for Cross-Cultural Research. *Journal of CrossCultural Psychology*. 1970;1:185-216.
- Cáceres RÁ. El método científico en las ciencias de la salud. Ediciones Díaz de Santos; 1996.
- Callenbach PM, Westendorp RG, Geerts AT, Arts WF, Peeters EA, van Donselaar CA, et al. Mortality risk in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood. *Pediatrics*. 2001;107:1259-63.
- Campbell S, Macqueen G. The role of the hippocampus in the pathophysiology of major depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:417-26.
- Campo-Arias A, Oviedo HC. Psychometric properties of a scale: internal consistency. *Revista de Salud Pública*. 2008;10:831-9.
- Canuet L, Ishii R, Iwase M, Ikezawa K, Kurimoto R, Azechi M, et al. Factors associated with impaired quality of life in younger and older adults with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2009;83:58-65.
- Carmines EG. Reliability and Validity Assessment. SAGE; 1979.

- Carretero-Dios H, Pérez C. Normas para el desarrollo y revisión de estudios instrumentales. *International Journal of Clinical and Health Psychology*. 2005;5:521-51.
- Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Sanz Rubiales Á. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2011;34:63-72.
- Celada P, Puig MV, Amargós-Bosch M, Adell A, Artigas F. The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2004;29:252-65.
- Choi J, Koh S. Role of Brain Inflammation in Epileptogenesis. *Yonsei Med J*. 2008;49:1-18.
- Christensen J, Vestergaard M, Mortensen PB, Sidenius P, Agerbo E. Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *Lancet Neurol*. 2007;6:693-8.
- Coenen AML, Van Luijtelaar ELJM. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet*. 2003;33:635-55.
- Cole AJ. New screening tool for identifying major depression in patients with epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2:656-7.
- Cole J, Costafreda SG, McGuffin P, Fu CHY. Hippocampal atrophy in first episode depression: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *J Affect Disord*. 2011;134:483-7.
- Comission of the ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22:489-501.
- Comission of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389-99.
- Cortés-Reyes E, Rubio-Romero JA, Gaitán-Duarte H. Métodos estadísticos de evaluación de la concordancia y la reproducibilidad de pruebas diagnósticas; Statistical methods for evaluating diagnostic test agreement and reproducibility. *Rev colomb obstet ginecol*. 2010;61:247-55.
- Cramer JA, Blum D, Fanning K, Reed M. The impact of comorbid depression on health resource utilization in a community sample of people with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5:337-42.
- Dailey JW, Yan QS, Mishra PK, Burger RL, Jobe PC. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;260:533-40.
- Dunn AJ, Swiergiel AH, de Beaurepaire R. Cytokines as mediators of depression: what can we learn from animal studies? *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29:891-909.
- Edeh J, Toone B. Relationship between interictal psychopathology and the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *Br J Psychiatry*. 1987;151:95-101.

- Epps SA, Tabb KD, Lin SJ, Kahn AB, Javors MA, Boss-Williams KA, et al. Seizure Susceptibility and Epileptogenesis in a Rat Model of Epilepsy and Depression Co-Morbidity. *Neuropsychopharmacology*. 2012;
- Epps SA, Weinshenker D. Rhythm and blues: Animal models of epilepsy and depression comorbidity. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 2012 [citado 9 de septiembre de 2012]; Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22940575>
- Ettinger A, Reed M, Cramer J, for the Epilepsy Impact Project Group. Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*. 2004;63:1008 -1014.
- Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*. 2003;12:316-8.
- Favale E, Rubino V, Mainardi P, Lunardi G, Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans. *Neurology*. 1995;45:1926-7.
- Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years. *J Affect Disord*. 2001;63:1-15.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46:470-2.
- Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *Eur J Neurol*. 2005a;12:245-53.
- Forsgren L, Hauser WA, Olafsson E, Sander JWAS, Sillanpää M, Tomson T. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. *Epilepsia*. 2005b;46 Suppl 11:18-27.
- Forsgren L, Nyström L. An incident case-referent study of epileptic seizures in adults. *Epilepsy Res*. 1990;6:66-81.
- Frediani F, Villani V. Migraine and depression. *Neurol Sci*. 2007;28 Suppl 2:S161-165.
- Friedman DE, Kung DH, Laowattana S, Kass JS, Hrachovy RA, Levin HS. Identifying depression in epilepsy in a busy clinical setting is enhanced with systematic screening. *Seizure*. 2009;18:429-33.
- Gaitatzis A, Sisodiya SM, Sander JW. The somatic comorbidity of epilepsy: a weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*. 2012;53:1282-93.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004;110:207-20.
- Gaite L, Ramírez N, Herrera S, Vázquez-Barquero J. Traducción y adaptación transcultural de instrumentos de evaluación en psiquiatría: aspectos metodológicos. *Archivos de Neurobiología*. 1990;60:91-111.
- Gandy M, Sharpe L, Perry KN, Miller L, Thayer Z, Boserio J, et al. Assessing the efficacy of 2

screening measures for depression in people with epilepsy. *Neurology*. 2012;79:371-5.

Garcia CS. Depression in Temporal Lobe Epilepsy: A Review of Prevalence, Clinical Features, and Management Considerations. *Epilepsy Res Treat* [Internet]. 2012 [citado 16 de septiembre de 2012]; 2012. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3420378/>

Garcia Garcia ME, Garcia Morales I, Matías Guiu J. [Experimental models in epilepsy]. *Neurologia*. 2010;25:181-8.

García-Morales I, de la Peña Mayor P, Kanner AM. Psychiatric comorbidities in epilepsy: identification and treatment. *Neurologist*. 2008;14:S15-25.

García-Ramos R, Gil-Núñez A, García-Pastor A, Masjuan J, Ramírez Moreno JM, Sánchez Sánchez C. Informe FEEN sobre la epilepsia en España. España: Federación Española de Enfermedades Neurológicas; 2009 p. 1-24.

Gelenberg AJ. The prevalence and impact of depression. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:e06.

Gilliam F. The impact of epilepsy on subjective health status. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2003;3:357-62.

Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4 Suppl 4:S26-30.

Gilliam F, Hecimovic H, Sheline Y. Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2003;4:26-30.

Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet Neurol*. 2006;5:399-405.

Gilliam FG, Maton BM, Martin RC, Sawrie SM, Faught RE, Hugg JW, et al. Hippocampal 1H-MRSI correlates with severity of depression symptoms in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2007;68:364-8.

Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia*. 2004;45 Suppl 2:28-33.

Giovacchini G, Toczek MT, Bonwetsch R, Bagic A, Lang L, Fraser C, et al. 5-HT 1A receptors are reduced in temporal lobe epilepsy after partial-volume correction. *J Nucl Med*. 2005;46:1128-35.

Gómez-Arias B, Crail-Meléndez D, López-Zapata R, Martínez-Juárez IE. Severity of anxiety and depression are related to a higher perception of adverse effects of antiepileptic drugs. *Seizure*. 2012;21:588-94.

Grabowska-Grzyb A, Jedrzejczak J, Nagańska E, Fiszer U. Risk factors for depression in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2006;8:411-7.

- Hambleton RK. Guidelines for adapting educational and psychological tests: A progress report. *European Journal of Psychological Assessment*. 1994;10:229-44.
- Harden CL. The co-morbidity of depression and epilepsy: epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology*. 2002;59:S48-55.
- Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170:205-28.
- Hasler G, Bonwetsch R, Giovacchini G, Toczek MT, Bagic A, Luckenbaugh DA, et al. 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy patients with and without major depression. *Biol Psychiatry*. 2007a;62:1258-64.
- Hasler G, van der Veen JW, Tumonis T, Meyers N, Shen J, Drevets WC. Reduced prefrontal glutamate/glutamine and gamma-aminobutyric acid levels in major depression determined using proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 2007b;64:193-200.
- Hayakawa YK, Sasaki H, Takao H, Mori H, Hayashi N, Kunimatsu A, et al. Structural brain abnormalities in women with subclinical depression, as revealed by voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *J Affect Disord*. 2013;144:263-8.
- Hećimović H, Goldstein JD, Sheline YI, Gilliam FG. Mechanisms of depression in epilepsy from a clinical perspective. *Epilepsy Behav*. 2003;4 Suppl 3:S25-30.
- Helfer V, Deransart C, Marescaux C, Depaulis A. Amygdala kindling in the rat: anxiogenic-like consequences. *Neuroscience*. 1996;73:971-8.
- Hermann BP, Whitman S, Wyler AR, Anton MT, Vanderzwaag R. Psychosocial predictors of psychopathology in epilepsy. *Br J Psychiatry*. 1990;156:98-105.
- Hernandez EJ, Williams PA, Dudek FE. Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsia*. 2002;43:1337-45.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol*. 2000;47:246-9.
- Hesdorffer DC, Kanner AM. The FDA alert on suicidality and antiepileptic drugs: Fire or false alarm? *Epilepsia*. 2009;50:978-86.
- Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007;75:192-6.
- Hovorka J, Herman E, Nemcová I I. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2000;1:444-7.
- Ito S, Suhara T, Ito H, Yasuno F, Ichimiya T, Takano A, et al. Changes in central 5-HT(1A) receptor binding in mesial temporal epilepsy measured by positron emission tomography with [(11)C]WAY100635. *Epilepsy Res*. 2007;73:111-8.

- Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The Clinical Course of Epilepsy and Its Psychosocial Correlates: Findings from a U.K. Community Study. *Epilepsia*. 1996;37:148-61.
- Jacoby A, Gorry J, Baker GA. Employers' attitudes to employment of people with epilepsy: still the same old story? *Epilepsia*. 2005;46:1978-87.
- Jobe PC, Mishra PK, Adams-Curtis LE, Deoskar VU, Ko KH, Browning RA, et al. The genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Ital J Neurol Sci*. 1995;16:91-9.
- Jobe PC, Mishra PK, Browning RA, Wang C, Adams-Curtis LE, Ko KH, et al. Noradrenergic abnormalities in the genetically epilepsy-prone rat. *Brain Res Bull*. 1994;35:493-504.
- Jones JE, Bell B, Fine J, Rutecki P, Seidenberg M, Hermann B. A controlled prospective investigation of psychiatric comorbidity in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48:2357-60.
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005a;17:172-9.
- Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam FG, Kanner AM, Meador KJ. Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2003;4 Suppl 3:S31-38.
- Jones JE, Hermann BP, Woodard JL, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, et al. Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*. 2005b;46:731-5.
- Jones NC, Salzberg MR, Kumar G, Couper A, Morris MJ, O'Brien TJ. Elevated anxiety and depressive-like behavior in a rat model of genetic generalized epilepsy suggesting common causation. *Exp Neurol*. 2008;209:254-60.
- Kaminski RM, Marini H, Ortinski PI, Vicini S, Rogawski MA. The Pheromone Androstenol (5 α -Androst-16-en-3 α -ol) Is a Neurosteroid Positive Modulator of GABAA Receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006;317:694-703.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: a frequently neglected multifaceted disorder. *Epilepsy Behav*. 2003a;4 Suppl 4:11-9.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003b;54:388-98.
- Kanner AM. Depression and epilepsy: a new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr*. 2006;6:141-6.
- Kanner AM. Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:190-4.

- Kanner AM. Is Depression a Risk Factor of Worse Response to Therapy in Epilepsy? *Epilepsy Curr.* 2011;11:50-1.
- Kanner AM. Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol.* 2012;11:1093-102.
- Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology.* 2002;58:S27-39.
- Kanner AM, Barry JJ, Gilliam F, Hermann B, Meador KJ. Depressive and anxiety disorders in epilepsy: do they differ in their potential to worsen common antiepileptic drug-related adverse events? *Epilepsia.* 2012a;53:1104-8.
- Kanner AM, Byrne R, Chicharro A, Wu J, Frey M. A lifetime psychiatric history predicts a worse seizure outcome following temporal lobectomy. *Neurology.* 2009;72:793-9.
- Kanner AM, Kozak AM, Frey M. The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy Behav.* 2000;1:100-5.
- Kanner AM, Palac S. Depression in Epilepsy: A Common but Often Unrecognized Comorbid Malady. *Epilepsy Behav.* 2000;1:37-51.
- Kanner AM, Schachter SC, Barry JJ, Hersdorffer DC, Mula M, Trimble M, et al. Depression and epilepsy: epidemiologic and neurobiologic perspectives that may explain their high comorbid occurrence. *Epilepsy Behav.* 2012b;24:156-68.
- Karouni M, Arulthas S, Larsson PG, Rytter E, Johannessen SI, Landmark CJ. Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66:1151-60.
- Kerr MP, Mensah S, Besag F, de Toffol B, Ettinger A, Kanemoto K, et al. International consensus clinical practice statements for the treatment of neuropsychiatric conditions associated with epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:2133-8.
- Kleinman A, Good B. *Culture and Depression: Studies in the Anthropology and Cross-cultural Psychiatry of Affect and Disorder.* University of California Press; 1985.
- Ko P-W, Hwang J, Lim H-W, Park S-P. Reliability and validity of the Korean version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (K-NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2012;25:539-42.
- Kondziella D, Asztely F. Don't be afraid to treat depression in patients with epilepsy! *Acta Neurol Scand.* 2009;119:75-80.
- Kwon O-Y, Park S-P. What is the role of depressive symptoms among other predictors of quality of life in people with well-controlled epilepsy on monotherapy? *Epilepsy Behav.* 2011;20:528-32.
- Lambert MV, Robertson MM. Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment.

- Epilepsia. 1999;40 Suppl 10:S21-47.
- Lasa L, Ayuso-Mateos JL, Vázquez-Barquero JL, Díez-Manrique FJ, Dowrick CF. The use of the Beck Depression Inventory to screen for depression in the general population: a preliminary analysis. *J Affect Disord.* 2000;57:261-5.
- Leonard BE. HPA and immune axes in stress: involvement of the serotonergic system. *Neuroimmunomodulation.* 2006;13:268-76.
- Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 6:21-5.
- Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol.* 2001;49:336-44.
- Lhatoo SD, Sander JWAS. Cause-specific mortality in epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 11:36-9.
- Li X, Liu L. Progress in studies on the role of gamma-aminobutyric acid. *Chin Med J.* 2012;125:1322-30.
- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med.* 1998;4:1241-3.
- Lothe A, Didelot A, Hammers A, Costes N, Saoud M, Gilliam F, et al. Comorbidity between temporal lobe epilepsy and depression: a [18F]MPPF PET study. *Brain.* 2008;131:2765-82.
- Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *J Affect Disord.* 2004;78:131-40.
- Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic Deficit Hypothesis of Major Depressive Disorder. *Mol Psychiatry.* 2011;16:383-406.
- Ma J, Leung LS. Schizophrenia-like behavioral changes after partial hippocampal kindling. *Brain Res.* 2004;997:111-8.
- Machado-Vieira R, Salvadore G, DiazGranados N, Zarate CA. Ketamine and the next generation of antidepressants with a rapid onset of action. *Pharmacol Ther.* 2009;123:143-50.
- MacQueen G, Frodl T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol Psychiatry.* 2011;16:252-64.
- Maestre NC. Aspectos socioculturales en la traducción de cuestionarios de salud estadounidenses. *Panace.* 2012;13:91-8.
- Mainardi P, Leonardi A, Albano C. Potentiation of brain serotonin activity may inhibit seizures, especially in drug-resistant epilepsy. *Med Hypotheses.* 2008;70:876-9.
- Maneesriwongul W, Dixon JK. Instrument translation process: a methods review. *J Adv Nurs.* 2004;48:175-86.

- Manterola C. Cómo interpretar un artículo sobre pruebas diagnósticas. *Rev Med Clin Condes*. 2009;20:708-17.
- Marescaux C, Vergnes M, Depaulis A. Genetic absence epilepsy in rats from Strasbourg--a review. *J Neural Transm Suppl*. 1992;35:37-69.
- Margrove K, Mensah S, Thapar A, Kerr M. Depression screening for patients with epilepsy in a primary care setting using the Patient Health Questionnaire-2 and the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;21:387-90.
- Martínez-Pérez B, González-Goizueta E, Mauri-Llerda JA. [Depression and epilepsy]. *Rev Neurol*. 2002;35:580-6.
- Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
- Matsuura M, Oana Y, Kato M, Kawana A, Kan R, Kubota H, et al. A multicenter study on the prevalence of psychiatric disorders among new referrals for epilepsy in Japan. *Epilepsia*. 2003;44:107-14.
- Mayberg HS. Positron emission tomography imaging in depression: a neural systems perspective. *Neuroimaging Clin N Am*. 2003;13:805-15.
- Mazarati A, Shin D, Auvin S, Caplan R, Sankar R. Kindling epileptogenesis in immature rats leads to persistent depressive behavior. *Epilepsy Behav*. 2007;10:377-83.
- Mazarati A, Siddarth P, Baldwin RA, Shin D, Caplan R, Sankar R. Depression after status epilepticus: behavioural and biochemical deficits and effects of fluoxetine. *Brain*. 2008;131:2071-83.
- Mazarati AM, Pineda E, Shin D, Tio D, Taylor AN, Sankar R. Comorbidity between epilepsy and depression: role of hippocampal interleukin-1 β . *Neurobiol Dis*. 2010;37:461.
- Mazarati AM, Shin D, Kwon YS, Bragin A, Pineda E, Tio D, et al. Elevated plasma corticosterone level and depressive behavior in experimental temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2009;34:457-61.
- Mbewe EK, Uys LR, Nkwanyana NM, Birbeck GL. A primary healthcare screening tool to identify depression and anxiety disorders among people with epilepsy in Zambia. *Epilepsy Behav*. 2013;27:296-300.
- McKinnon MC, Yucel K, Nazarov A, MacQueen GM. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;34:41-54.
- Més-Sesé G, Plaza-Macías I, González-Caballero G, Sola-Martínez D, Hernández-Hortelano E, Martín-Bautista D, et al. [An analysis of avoidable admissions to a neurology service]. *Rev Neurol*. 2006;43:714-8.

- Metternich B, Wagner K, Buschmann F, Anger R, Schulze-Bonhage A. Validation of a German version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2012;25:485-8.
- Mitchell AJ, Ioannou N, Rampling JM, Sajid A, von Oertzen TJ, Cock HR, et al. Which symptoms are indicative of depression in epilepsy settings? An analysis of the diagnostic significance of somatic and non-somatic symptoms. *J Affect Disord.* 2013;
- Modgill G, Jette N, Wang JL, Becker WJ, Patten SB. A Population-Based Longitudinal Community Study of Major Depression and Migraine. *Headache* [Internet]. 2011 [citado 6 de marzo de 2012]; Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22084834>
- Moreira V. Significados Posibles de la Depresión en el Mundo Contemporáneo: Una Lectura Fenomenológica Mundana. *Psyche* (Santiago). 2007;16:129-37.
- Moscoso SC, Gil JAP, Rodríguez RM. Validez de constructo: el uso del análisis factorial exploratorio-confirmatorio para obtener evidencias de validez. *Psicothema.* 2000;12:442-6.
- Mula M, Bell GS, Sander JW. Assessing suicidal risk with antiepileptic drugs. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010a;6:613-8.
- Mula M, Iudice A, La Neve A, Mazza M, Bartolini E, De Caro MF, et al. Validation of the Italian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2012;24:329-31.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, et al. Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49:650-6.
- Mula M, Jauch R, Cavanna A, Gaus V, Kretz R, Collimedaglia L, et al. Interictal dysphoric disorder and periictal dysphoric symptoms in patients with epilepsy. *Epilepsia.* 2010b;51:1139-45.
- Mula M, Sander JW. Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.* 2007;30:555-67.
- Mula M, Schmitz B. Depression in epilepsy: mechanisms and therapeutic approach. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2:337-44.
- Muñiz J. Teoría clásica de los tests. Ediciones Pirámide, S.A.; 1998.
- Muñiz J. Las Teorías de los Tests: Teoría Clásica y Teoría de Respuesta a los Ítems. *Papeles del Psicólogo.* 2010;31:57-66.
- Muñiz J, Elosua P, Hambleton RK. [International Test Commission Guidelines for test translation and adaptation: second edition]. *Psicothema.* 2013;25:151-7.
- Nadler JV. Plasticity of Glutamate Synaptic Mechanisms. En: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editores. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US);

2012 [citado 20 de agosto de 2013]. Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98204/>

- Neumeister A, Wood S, Bonne O, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Young T, et al. Reduced hippocampal volume in unmedicated, remitted patients with major depression versus control subjects. *Biol Psychiatry*. 2005;57:935-7.
- Von Oertzen J, Mitchell AJ, Rampling J, Cock H, Agrawal* N. Validation of NDDI-E in the UK. *Epilepsy & Behavior*. 2012;24:187.
- Oliveira GNM de, Araujo Filho GM de, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, et al. Inventário de Depressão de Beck (BDI) e Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) em pacientes com epilepsia. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2011;60:131-4.
- De Oliveira GNM, Kummer A, Salgado JV, Portela EJ, Sousa-Pereira SR, David AS, et al. Brazilian version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*. 2010;19:328-31.
- Pérez E, Medrano LA. Análisis factorial exploratorio: Bases conceptuales y metodológicas. *Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento*. 2010;2:58-66.
- Perini GI, Tosin C, Carraro C, Bernasconi G, Canevini MP, Canger R, et al. Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1996;61:601-5.
- Piazzini A, Canevini MP, Maggiori G, Canger R. Depression and Anxiety in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2001;2:481-9.
- Pignone MP, Gaynes BN, Rushton JL, Burchell CM, Orleans CT, Mulrow CD, et al. Screening for depression in adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2002;136:765-76.
- Pineda E, Shin D, Sankar R, Mazarati AM. Comorbidity between epilepsy and depression: experimental evidence for the involvement of serotonergic, glucocorticoid, and neuroinflammatory mechanisms. *Epilepsia*. 2010;51 Suppl 3:110-4.
- Pineda EA, Hensler JG, Sankar R, Shin D, Burke TF, Mazarati AM. Interleukin-1beta causes fluoxetine resistance in an animal model of epilepsy-associated depression. *Neurotherapeutics*. 2012;9:477-85.
- Pompili M, Vanacore N, Macone S, Amore M, Petriconi G, Tonna M, et al. Depression, hopelessness and suicide risk among patients suffering from epilepsy. *Ann Ist Super Sanita*. 2007;43:425-9.
- Price RB, Nock MK, Charney DS, Mathew SJ. Effects of intravenous ketamine on explicit and implicit measures of suicidality in treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry*. 2009a;66:522-6.

- Price RB, Shungu DC, Mao X, Nestadt P, Kelly C, Collins KA, et al. Amino acid neurotransmitters assessed by proton magnetic resonance spectroscopy: relationship to treatment resistance in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. 2009b;65:792-800.
- Pucilowski O, Overstreet DH, Rezvani AH, Janowsky DS. Chronic mild stress-induced anhedonia: greater effect in a genetic rat model of depression. *Physiol Behav*. 1993;54:1215-20.
- Quiske A, Helmstaedter C, Lux S, Elger CE. Depression in patients with temporal lobe epilepsy is related to mesial temporal sclerosis. *Epilepsy Res*. 2000;39:121-5.
- Ramplung J, Mitchell AJ, Von Oertzen T, Docker J, Jackson J, Cock H, et al. Screening for depression in epilepsy clinics. A comparison of conventional and visual-analog methods. *Epilepsia*. 2012;53:1713-21.
- Ravizza T, Gagliardi B, Noé F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis*. 2008;29:142-60.
- Richardson EJ, Griffith HR, Martin RC, Paige AL, Stewart CC, Jones J, et al. Structural and functional neuroimaging correlates of depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10:242-9.
- Robertson MM, Trimble MR, Townsend HR. Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*. 1987;28:364-72.
- Rossetti AO, Lowenstein DH. Management of refractory status epilepticus in adults. *Lancet Neurol*. 2011;10:922-30.
- Runke D, McIntyre DC, St-Onge V, Gilby KL. Relation between startle reactivity and sucrose avidity in two rat strains bred for differential seizure susceptibility. *Exp Neurol*. 2011;229:259-63.
- Russo E, Citraro R, Scicchitano F, Urzino A, Marra R, Rispoli V, et al. Vigabatrin has antiepileptogenic and antidepressant effects in an animal model of epilepsy and depression comorbidity. *Behav Brain Res*. 2011;225:373-6.
- Salzberg M, Taher T, Davie M, Carne R, Hicks RJ, Cook M, et al. Depression in temporal lobe epilepsy surgery patients: an FDG-PET study. *Epilepsia*. 2006;47:2125-30.
- Sanacora G, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Hyder F, Petroff OA, et al. Reduced cortical gamma-aminobutyric acid levels in depressed patients determined by proton magnetic resonance spectroscopy. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:1043-7.
- Sánchez R, Echeverry J. Validating scales used for measuring factors in medicine. *Revista de Salud Pública*. 2004;6:302-18.
- Sanchez-Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*. 2010;51:1309-13.

- Sanchez-Gistau V, Sugranyes G, Baillés E, Carreño M, Donaire A, Bargalló N, et al. Is major depressive disorder specifically associated with mesial temporal sclerosis? *Epilepsia*. 2012;53:386-92.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol*. 2003;16:165-70.
- Sanz J, García-Vera M, Espinosa R, Fortún M, Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y Salud*. 2005;16:59-81.
- Sanz J, Navarro M., Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck—II (BDI-II): Propiedades psicométricas en estudiantes universitarios. *Análisis y Modificación de Conducta*. 2003a;29:239-88.
- Sanz J, Perdigón L., Vázquez C. Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck—II (BDI-II): Propiedades psicométricas en población general. *Clínica y Salud*. 2003b;14:249-80.
- Sapolsky RM. The possibility of neurotoxicity in the hippocampus in major depression: a primer on neuron death. *Biol Psychiatry*. 2000;48:755-65.
- Sarkis RA, Pietras AC, Cheung A, Baslet G, Dworetzky B. Neuropsychological and psychiatric outcomes in poorly controlled idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28:370-3.
- Sarkisova K, van Luijtelaa G. The WAG/Rij strain: a genetic animal model of absence epilepsy with comorbidity of depression [corrected]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:854-76.
- Sarkisova KY, Midzianovskaia IS, Kulikov MA. Depressive-like behavioral alterations and c-fos expression in the dopaminergic brain regions in WAG/Rij rats with genetic absence epilepsy. *Behav Brain Res*. 2003;144:211-26.
- Savitz J, Lucki I, Drevets WC. 5-HT_{1A} Receptor Function in Major Depressive Disorder. *Prog Neurobiol*. 2009;88:17-31.
- Scalzo P, Kummer A, Cardoso F, Teixeira AL. Depressive symptoms and perception of quality of life in Parkinson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2009;67:203-8.
- Seminario NA, Farias ST, Jorgensen J, Bourgeois JA, Seyal M. Determination of prevalence of depression in an epilepsy clinic using a brief DSM-IV-based self-report questionnaire. *Epilepsy Behav*. 2009;15:362-6.
- Sempere AP, Mola S, Medrano V, Esguevillas T, Costa C, Salazar V, et al. [Descriptive epidemiology of ambulatory neurological care in the Vega Baja (Alicante) area]. *Rev Neurol*. 2002;35:822-6.
- Serra-Sutton V, Herdman M, Rajmil L, Santed R, Ferrer M, Siméoni MC, et al. Cross-cultural Adaptation into Spanish of the Vecú et Sante Perçue de l'Adolescent (VSP-A): a Generic

- Measure of Quality of Life for Adolescents. *Revista Española de Salud Pública*. 2002;76:701-12.
- Sharp T, Boothman L, Raley J, Quérée P. Important messages in the 'post': recent discoveries in 5-HT neurone feedback control. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2007;28:629-36.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- Shneker BF, Cios JS, Elliott JO. Suicidality, depression screening, and antiepileptic drugs: reaction to the FDA alert. *Neurology*. 2009;72:987-91.
- Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction in polypharmacy for epilepsy. *Br Med J*. 1979;2:1023-5.
- Specchio LM, Iudice A, Specchio N, La Neve A, Spinelli A, Galli R, et al. Citalopram as treatment of depression in patients with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 2004;27:133-6.
- Srivastava A, Taly AB, Gupta A, Murali T. Post-stroke depression: prevalence and relationship with disability in chronic stroke survivors. *Ann Indian Acad Neurol*. 2010;13:123-7.
- Statnick MA, Dailey JW, Jobe PC, Browning RA. Abnormalities in 5-HT1A and 5-HT1B receptor binding in severe-seizure genetically epilepsy-prone rats (GEPR-9s). *Neuropharmacology*. 1996;35:111-8.
- Stefanello S, Marín-Léon L, Fernandes PT, Li LM, Botega NJ. Psychiatric comorbidity and suicidal behavior in epilepsy: a community-based case-control study. *Epilepsia*. 2010;51:1120-5.
- Stuginski-Barbosa J, Dach F, Bigal M, Speciali JG. Chronic Pain and Depression in the Quality of Life of Women With Migraine - A Controlled Study. *Headache* [Internet]. 2012 [citado 27 de febrero de 2012]; Recuperado a partir de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22332812>
- Swinkels WAM, van Emde Boas W, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia*. 2006;47:2092-103.
- Tabb K, Boss-Williams KA, Weiss JM, Weinshenker D. Rats bred for susceptibility to depression-like phenotypes have higher kainic acid-induced seizure mortality than their depression-resistant counterparts. *Epilepsy Res*. 2007;74:140-6.
- Tadokoro Y, Oshima T, Fukuchi T, Kanner AM, Kanemoto K. Screening for major depressive episodes in Japanese patients with epilepsy: validation and translation of the Japanese version of Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*. 2012;25:18-22.
- Tchekalarova J, Pechlivanova D, Atanasova T, Markova P, Lozanov V, Stoynev A. Diurnal variations in depression-like behavior of Wistar and spontaneously hypertensive rats in the kainate model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;20:277-85.

- Tejedor IH. Bioestadística sin dificultades matemáticas. Ediciones Díaz de Santos; 2010.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*. 2007;48:2336-44.
- Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric Comorbidity in Epilepsy: A Population-Based Analysis. *Epilepsia*. 2007;48:2336-44.
- Thomas SV, Nair A. Confronting the stigma of epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011;14:158-63.
- Thomé-Souza MS, Kuczynski E, Valente KD. Sertraline and fluoxetine: safe treatments for children and adolescents with epilepsy and depression. *Epilepsy Behav*. 2007;10:417-25.
- Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, et al. PET imaging of 5-HT_{1A} receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003;60:749-56.
- Tollefson G. Psychiatric implications of anticonvulsant drugs. *J Clin Psychiatry*. 1980;41:295-302.
- Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol*. 2000;247:15-21.
- Treiman DM. GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42 Suppl 3:8-12.
- Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia*. 1987;28 Suppl 3:S37-45.
- Trimble MR, Reynolds EH. Anticonvulsant drugs and mental symptoms: a review. *Psychol Med*. 1976;6:169-78.
- Varghese FP, Brown ES. The Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis in Major Depressive Disorder: A Brief Primer for Primary Care Physicians. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3:151-5.
- Verrotti A, Cicconetti A, Scorrano B, De Berardis D, Cotellessa C, Chiarelli F, et al. Epilepsy and suicide: pathogenesis, risk factors, and prevention. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4:365-70.
- Victoroff JI, Benson F, Grafton ST, Engel J Jr, Mazziotta JC. Depression in complex partial seizures. Electroencephalography and cerebral metabolic correlates. *Arch Neurol*. 1994;51:155-63.
- Wagner JL, Smith G, Ferguson PL, Fedele DA. Preliminary Psychometrics of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy-Youth. *J Child Neurol*. 2013;28:1392-9.
- Weiss JM, Cierpial MA, West CH. Selective breeding of rats for high and low motor activity in a swim test: toward a new animal model of depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 1998;61:49-66.
- Wiegartz P, Seidenberg M, Woodard A, Gidal B, Hermann B. Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology*. 1999;53:S3-8.

- Wiglusz MS, Cubala WJ, Gałuszko-Węgielnik M, Jakuszkowiak-Wojten K, Landowski J. Mood disorders in epilepsy - diagnostic and methodological considerations. *Psychiatr Danub*. 2012;24 Suppl 1:S44-50.
- Williams HE, Bagary M. Using the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) in patients with psychogenic non epileptic seizures (PNES). *Epilepsy & Behavior*. 2012;24:191.
- Winter Y, Korchounov A, Zhukova TV, Bertschi NE. Depression in elderly patients with Alzheimer dementia or vascular dementia and its influence on their quality of life. *J Neurosci Rural Pract*. 2011;2:27-32.
- Yan QS, Jobe PC, Cheong JH, Ko KH, Dailey JW. Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1994;350:149-52.
- Ye Z-Y, Lu Y-G, Sun H, Cheng X-P, Xu T-L, Zhou J-N. Fluoxetine inhibition of glycine receptor activity in rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 2008;1239:77-84.
- Yu S, Holsboer F, Almeida OFX. Neuronal actions of glucocorticoids: focus on depression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2008;108:300-9.
- Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:856-64.
- Zeber JE, Copeland LA, Amuan M, Cramer JA, Pugh MJV. The role of comorbid psychiatric conditions in health status in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2007;10:539-46.
- Zis P, Yfanti P, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S. Validation of the Greek version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav*. 2013;
- Zobel A, Wellmer J, Schulze-Rauschenbach S, Pfeiffer U, Schnell S, Elger C, et al. Impairment of inhibitory control of the hypothalamic pituitary adrenocortical system in epilepsy. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2004;254:303-11.

X. Anexos

Anexo 1: Inventario de Depresión Beck II

Spanish Translation	Fecha:
----------------------------	--

Nombre: _____ Estado Civil: _____ Edad: _____ Sexo: _____
 Ocupación: 2 Educación: _____

Instrucciones: Este cuestionario consiste en 21 grupos de frases. Lea con cuidado cada grupo de frases y luego seleccione una frase en cada grupo que mejor describa la manera en que usted se ha sentido durante las últimas dos semanas, incluyendo el día de hoy. Encierre en un círculo el número al lado de cada frase que usted escoja. Si hay varias frases dentro de un grupo que parecen aplicarse a su situación con la misma relevancia, encierre en un círculo el número más alto de ese grupo. Asegúrese de no escoger más de una frase por cada grupo de frases, incluyendo el número 16 (Cambios en el Patrón de Sueño) o el número 18 (Cambios de Apetito).

- | | |
|--|---|
| <p>1. Tristeza</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No me siento triste. 1 Me siento triste la mayor parte del tiempo. 2 Estoy triste todo el tiempo. 3 Me siento tan triste e infeliz que no puedo soportarlo. <p>2. Pesimismo</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No me siento desanimado(a) acerca del futuro. 1 Me siento más desanimado(a) acerca de mi futuro que de costumbre. 2 No espero que las cosas me salgan bien. 3 Siento que mi futuro no tiene esperanza y que las cosas solamente van a empeorar. <p>3. Fracaso</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No me siento como un fracaso. 1 He fracasado más de lo que debería. 2 Mirando a mi pasado, veo muchos fracasos. 3 Siento que como persona, soy un fracaso total. <p>4. Falta de Placer</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Obtengo tanto placer como antes de las cosas que disfruto. 1 No disfruto de las cosas tanto como antes. 2 Obtengo muy poco placer de las cosas que solía disfrutar. 3 No puedo obtener ningún placer de las cosas que antes disfrutaba. <p>5. Sentimientos de Culpa</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No me siento particularmente culpable. 1 Me siento culpable por muchas cosas que he hecho o debería haber hecho y no las hice. 2 Me siento bastante culpable la mayor parte del tiempo. 3 Me siento culpable todo el tiempo. | <p>6. Sentimientos de Castigo</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No siento que estoy siendo castigado(a) por la vida. 1 Siento que quizá esté siendo castigado(a) por la vida. 2 Espero ser castigado(a) por la vida. 3 Siento que estoy siendo castigado(a) por la vida. <p>7. Auto-Desprecio</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 Me siento igual que siempre acerca de mí persona. 1 He perdido la confianza en mí mismo(a). 2 Me siento decepcionado(a) conmigo mismo(a). 3 No me gusta quien soy. <p>8. Auto-Crítica</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No me critico o me culpo a mí mismo(a) más que de costumbre. 1 Me critico a mí mismo(a) más de lo que solía hacerlo. 2 Me critico a mí mismo(a) por todos mis defectos. 3 Me culpo a mí mismo(a) por todo lo malo que sucede. <p>9. Pensamientos o Deseos Suicidas</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No tengo ningún pensamiento de matarme. 1 He tenido pensamientos de matarme, pero no lo haría. 2 Quisiera matarme. 3 Me mataría si tuviera la oportunidad. <p>10. Llanto</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 No lloro más de lo que solía llorar. 1 Lloro más de lo que solía llorar. 2 Lloro por cualquier cosa. 3 Siento que aunque quiero llorar, no puedo. |
|--|---|

11. Agitación

- 0 No estoy más inquieto(a) o tenso(a) que de costumbre.
- 1 Me siento más inquieto(a) o tenso(a) que de costumbre.
- 2 Estoy tan inquieto(a) o agitado(a) que me es difícil quedarme quieto.
- 3 Estoy tan inquieto(a) o agitado(a) que tengo que estar moviéndome constantemente o haciendo algo.

12. Falta de Interés

- 0 No he perdido el interés en otras personas o actividades.
- 1 Ahora estoy menos interesado(a) en otras personas o actividades que antes.
- 2 He perdido mucho interés en otras personas o actividades.
- 3 Se me hace difícil tratar de interesarme en cualquier cosa.

13. Indecisión

- 0 Tomo mis decisiones tan bien como siempre.
- 1 Se me hace más difícil tomar decisiones que de costumbre.
- 2 Ahora tengo mucha más dificultad en tomar decisiones que de costumbre.
- 3 Tengo dificultad en tomar cualquier decisión.

14. Falta de Valor Personal

- 0 No siento que soy inservible.
- 1 No me considero que sea tan valioso y útil como antes.
- 2 Me siento inservible en comparación con otras personas.
- 3 Me siento completamente inservible.

15. Falta de Energía

- 0 Tengo tanta energía como siempre.
- 1 Tengo menos energía de la que solía tener.
- 2 No tengo suficiente energía para hacer muchas cosas.
- 3 No tengo suficiente energía para hacer nada.

16. Cambios en el Patrón de Sueño

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi patrón de sueño.
- 1a Duermo algo más que de costumbre.
- 1b Duermo algo menos que de costumbre.
- 2a Duermo mucho más que de costumbre.
- 2b Duermo mucho menos que de costumbre.
- 3a Duermo todo el día.
- 3b Despierto 1-2 horas más temprano y no puedo volver a dormir.

17. Irritabilidad

- 0 No estoy más irritado(a) que de costumbre.
- 1 Estoy más irritado(a) que de costumbre.
- 2 Estoy mucho más irritado(a) que de costumbre.
- 3 Estoy irritado(a) todo el tiempo.

18. Cambios de Apetito

- 0 No he experimentado ningún cambio en mi apetito.
- 1a Tengo un poco menos de apetito que de costumbre.
- 1b Tengo un poco más de apetito que de costumbre.
- 2a Tengo mucho menos apetito que de costumbre.
- 2b Tengo mucho más apetito que de costumbre.
- 3a No tengo nada de apetito.
- 3b Tengo muchas ganas de comer todo el tiempo.

19. Dificultades de Concentración

- 0 Me puedo concentrar tan bien como siempre.
- 1 No me puedo concentrar tan bien como acostumbraba.
- 2 Es difícil mantener mi mente en algo por mucho tiempo.
- 3 Me doy cuenta que no puedo concentrarme en nada.

20. Cansancio o Fatiga

- 0 No me canso o fatigo más que de costumbre.
- 1 Me canso o fatigo más fácilmente que de costumbre.
- 2 Estoy muy cansado(a) o fatigado(a) para hacer muchas de las cosas que antes hacía.
- 3 Estoy muy cansado(a) o fatigado(a) para hacer la mayoría de las cosas que antes hacía.

21. Falta de Interés en el Sexo

- 0 Recientemente no he notado ningún cambio en mi deseo sexual.
- 1 Estoy menos interesado(a) en el sexo que antes.
- 2 Ahora tengo mucho menos interés en el sexo que antes.
- 3 He perdido el interés en el sexo por completo.

Copyright © 1996 by Aaron T. Beck. Spanish translation copyright © 1996 by The Psychological Corporation. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher. The Psychological Corporation and the PSI logo are registered trademarks of The Psychological Corporation. BDI is a registered trademark of The Psychological Corporation. Spanish translation by Marcel O. Pontón. Printed in the United States of America.

Subtotal Page 2

Subtotal Page 1

Total Score

Nota: Este cuestionario ha sido impreso originalmente en tinta azul y negra. Si su copia no aparece de esta manera, quiere decir que ha sido fotocopiada en violación de los derechos reservados.

Anexo 2: Consentimiento Informado

Título del Estudio: Validación Al Castellano Del “ Inventario De Depresión En Trastornos Neurológicos En Paciente Con Epilepsia”: Un Instrumento Para La Detección De Depresión Mayor En Pacientes Con Epilepsia .

Yo, _____ con numero de DNI _____ confirmo que he comprendido el propósito de este estudio, se me ha concedido tiempo suficiente y la oportunidad de formular preguntas sobre el estudio y todas ellas han quedado contestadas. Comprendo que mi participación es voluntaria y que soy libre de retirar el consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de ofrecer ninguna razón y que ella afecte a mis derechos legales, ni a mi tratamiento médico en el futuro. Soy consciente que se recogerán y procesarán datos confidenciales. Se me informado de los motivos por los que se recogen, procesan los datos y quién tendrá acceso a esos datos. Se me ha explicado que tengo derecho ha acceder a esta información y rectificarla en cumplimiento con la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de “Protección de datos de Carácter Personal”. Accedo a participar en el estudio mencionado y autorizó a la recogida y procesamiento de mis datos personales. Firma del Paciente y Fecha: _____
Confirmo que he explicado la naturaleza y los objetivos del estudio a la persona cuyo nombre figura. La persona expresó su consentimiento firmando y fechando el documento.

Nombre del Médico: _____

Firma del Médico y Fecha: _____

Anexo 3: MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional. Versión en Español 5.0.0

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)



1

MINI

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW

Versión en Español 5.0.0
DSM-IV

EE.UU.: D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K. Harnett-Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida, Tampa

FRANCIA: Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L. I. Bonora, J. P. Lépine
Hôpital de la Salpêtrière, Paris

Versión en español:

L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert
Instituto IAP – Madrid – España

M. Soto, O. Soto
University of South Florida, Tampa
Asesores de traducción: L. Franco-Alfonso, L. Franco

© Copyright 1992, 1994, 1998, 1999 Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias del MINI para su uso personal.

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

1. Instrumentos de detección y orientación diagnóstica 2

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

3

Instrucciones generales

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Estudios de validez y de confiabilidad se han realizado comparando la MINI con el SCID-P para el DSM-III-R y el CIDI (una entrevista estructurada desarrollada por la Organización Mundial de la Salud para entrevistadores no clínicos para la CIE-10). Los resultados de estos estudios demuestran que la MINI tiene una puntuación de validez y confiabilidad aceptablemente alta, pero puede ser administrada en un periodo de tiempo mucho más breve (promedio de 18,7 ± 11,6 minutos, media 15 minutos) que los instrumentos mencionados. Puede ser utilizada por clínicos tras una breve sesión de entrenamiento. Entrevistadores no clínicos deben recibir un entrenamiento más intenso.

ENTREVISTA:

Con el fin de hacer la entrevista lo más breve posible, informe al paciente que va a realizar una entrevista clínica que es más estructurada de lo usual, en la cual se le van a hacer unas preguntas precisas sobre sus problemas psicológicos y las cuales requieren unas respuestas de sí o no.

PRESENTACIÓN:

La MINI está dividida en módulos identificados por letras, cada uno corresponde a una categoría diagnóstica.

- Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos), se presentan en un **recuadro gris**, una o varias preguntas «filtros» correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno.
- Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

CONVENIOS:

Las oraciones escritas en «letra normal» deben leerse «palabra por palabra» al paciente con el objetivo de regularizar la evaluación de los criterios diagnósticos.

Las oraciones escritas en «MAYÚSCULAS» no deben de leerse al paciente. Éstas son las instrucciones para asistir al entrevistador a calificar los algoritmos diagnósticos.

Las oraciones escritas en «negrita» indican el periodo de tiempo que se explora. El entrevistador debe leerlas tantas veces como sea necesario. Sólo aquellos síntomas que ocurrieron durante el periodo de tiempo explorado deben ser considerados al codificar las respuestas.

Respuestas con una flecha encima (⇒) indican que no se cumple uno de los criterios necesarios para el diagnóstico. En este caso el entrevistador debe pasar directamente al final del módulo, rodear con un círculo «NO» en todas las casillas diagnósticas y continuar con el siguiente módulo.

Cuando los términos están separados por una barra (/) el entrevistador debe leer sólo aquellos síntomas que presenta el paciente (p. ej., la pregunta H6).

Frases entre paréntesis () son ejemplos clínicos de los síntomas evaluados. Pueden leerse para aclarar la pregunta.

INSTRUCCIONES DE ANOTACIÓN:

Todas las preguntas deben ser codificadas. La anotación se hace a la derecha de la pregunta enmarcando SÍ o NO.

El clínico debe asegurarse de que cada dimensión de la pregunta ha sido tomada en cuenta por el paciente (p. ej., periodo de tiempo, frecuencia, severidad, alternativas y/o).

Los síntomas que son mejor explicados por una causa médica o por el uso de alcohol o drogas no deben codificarse sí en la MINI. La MINI Plus tiene preguntas que exploran estos problemas.

Para preguntas, sugerencias, sesiones de entrenamiento o información acerca de los últimos cambios en la MINI se puede comunicar con:

David V Sheehan, M.D., M.R.A. University of South Florida Institute for Research in Psychiatry 3515 East Fletcher Avenue Tampa, FL, USA 33613-4788 Tel.: + 1 813 974 4544 Fax: + 1 813 974 4575 e-mail: dsheehan@hsc.usf.edu	Yves Lecrubier, M.D./Thierry Hergueta, M.S. INSERM U302 Hôpital de la Salpêtrière 47, boulevard de l'Hôpital E.75651 Paris, Francia Tel.: + 33 (0) 1 42 16 16 59 Fax: + 33 (0) 1 45 85 28 00 e-mail: hergueta@ext.jussieu.fr	Laura Ferrando, M.D. IAP Velázquez, 156, 28002 Madrid, España Tel.: + 91 564 47 18 Fax: + 91 411 54 32 e-mail: iap@lander.es	Marelli Soto, M.D. University of South Florida 3515 East Fletcher Avenue Tampa, FL, USA 33613-4788 Tel.: + 1 813 974 4544 Fax: + 1 813 974 4575 e-mail: morib619@aol.com
---	---	--	--

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
(MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

4

A. Episodio depresivo mayor

(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, RODEAR CON UN CÍRCULO NO EN CADA UNA Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

A1	¿En las últimas 2 semanas, se ha sentido deprimido o decaído la mayor parte del día, casi todos los días?	NO	SÍ	1
A2	¿En las últimas 2 semanas, ha perdido el interés en la mayoría de las cosas o ha disfrutado menos de las cosas que usualmente le agradaban?	NO	SÍ	2
¿CODIFICÓ SÍ EN A1 O EN A2?		⇒ NO	SÍ	
A3	En las últimas 2 semanas, cuando se sentía deprimido o sin interés en las cosas:			
a	¿Disminuyó o aumentó su apetito casi todos los días? ¿Perdió o ganó peso sin intentarlo (p. ej., variaciones en el último mes de $\pm 5\%$ de su peso corporal o ± 8 libras o $\pm 3,5$ kg, para una persona de 160 libras/70 kg)? CODIFICAR sí, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	3
b	¿Tenía dificultad para dormir casi todas las noches (dificultad para quedarse dormido, se despertaba a media noche, se despertaba temprano en la mañana o dormía excesivamente)?	NO	SÍ	4
c	¿Casi todos los días, hablaba o se movía usted más lento de lo usual, o estaba inquieto o tenía dificultades para permanecer tranquilo?	NO	SÍ	5
d	¿Casi todos los días, se sentía la mayor parte del tiempo fatigado o sin energía?	NO	SÍ	6
e	¿Casi todos los días, se sentía culpable o inútil?	NO	SÍ	7
f	¿Casi todos los días, tenía dificultad para concentrarse o tomar decisiones?	NO	SÍ	8
g	¿En varias ocasiones, deseó hacerse daño, se sintió suicida, o deseó estar muerto?	NO	SÍ	9
¿CODIFICÓ SÍ EN 5 O MÁS RESPUESTAS (A1-A3)?		NO	SÍ	
		EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL		
SI EL PACIENTE CODIFICA POSITIVO PARA UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR ACTUAL, CONTINÚE CON A4, DE LO CONTRARIO CONTINÚE CON EL MÓDULO B:				
A4	a	⇒ NO	SÍ	10
	b	NO	SÍ	11
		EPISODIO DEPRESIVO MAYOR RECIDIVANTE		

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
(MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

6

B. Trastorno distímico
(⇒ SIGNIFICA: IR A LAS CASILLAS DIAGNÓSTICAS, BODEAR CON UN CÍRCULO NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)
SI LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE ACTUALMENTE CUMPLEN CON LOS CRITERIOS DE UN EPISODIO DEPRESIVO MAYOR, NO EXPLORE ESTE MÓDULO

B1	¿En los últimos 2 años, se ha sentido triste, desanimado o deprimido la mayor parte del tiempo?	<div>NO</div>	<div>SI</div>	17
B2	¿Durante este tiempo, ha habido algún período de 2 meses o más, en el que se haya sentido bien?	NO	<div>SI</div>	18
B3	Durante este periodo en el que se sintió deprimido la mayor parte del tiempo:			
a	¿Cambió su apetito notablemente?	NO	SI	19
b	¿Tuvo dificultad para dormir o durmió en exceso?	NO	SI	20
c	¿Se sintió cansado o sin energía?	NO	SI	21
d	¿Perdió la confianza en sí mismo?	NO	SI	22
e	¿Tuvo dificultades para concentrarse o para tomar decisiones?	NO	SI	23
f	¿Tuvo sentimientos de desesperanza?	NO	SI	24
	¿CODIFICÓ SÍ EN 2 O MÁS RESPUESTAS DE B3?	<div>NO</div>	<div>SI</div>	
B4	¿Estos síntomas de depresión, le causaron gran angustia o han interferido con su función en el trabajo, socialmente o de otra manera importante?	NO	SI	25
	¿CODIFICÓ SÍ EN B4?	<div><div>NO</div><div>SI</div></div> <div>TRASTORNO DISTÍMICO ACTUAL</div>		

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)

1.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional
(MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

7

C. Riesgo de suicidio

Durante este último mes:

C1

¿Ha pensado que estaría mejor muerto, o ha deseado estar muerto?

NO

SÍ

1

C2

¿Ha querido hacerse daño?

NO

SÍ

2

C3

¿Ha pensado en el suicidio?

NO

SÍ

6

C4

¿Ha planeado cómo suicidarse?

NO

SÍ

10

C5

¿Ha intentado suicidarse?

NO

SÍ

10

A lo largo de su vida:

C6

¿Alguna vez ha intentado suicidarse?

NO

SÍ

4

¿CODIFICÓ SÍ EN POR LO MENOS 1 RESPUESTA?

NO

SÍ

SI SÍ, SUME EL NÚMERO TOTAL DE PUNTOS DE LAS RESPUESTAS (C1-C6)
RODEAR CON UN CÍRCULO «SÍ» Y ESPECIFICAR EL NIVEL DE RIESGO DE SUICIDIO

RIESGO DE SUICIDIO

1-5 puntos

Leve

☐

6-9 puntos

Moderado

☐

≥ 10 puntos

Alto

☐

MINI 5.0.0 (1 de enero de 2000)